

THESIS MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

ÜBER DAS HARNSÄURESTEINLEIDEN

Walter Schießler

Aus der Urologischen Klinik
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. F. May

ÜBER DAS HARNSÄURESTEINLEIDEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von
Walter Schießler
aus Weilheim

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv. Doz. Dr. Dr. E. Matouschek
Coreferent:	Prof. Dr. F. May
Dekan:	Prof. Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung:

21.6.1966

G l i e d e r u n g

Einleitung	Seite
I Die Nucleinsäuren und ihre Bausteine	1
1) Allgemeines	1
2) Die stickstoffhaltigen Bausteine	1
3) Der Kohlenhydratanteil der Nucleinsäuren	2
4) Beispiel eines Nucleotids	3
II Der Abbau der Nucleinsäuren im Organismus	4
III Die Biosynthese des Puringerüstes	5
IV Die Harnsäure und ihre Salze	7
1) Historischer Rückblick	7
2) Chemische Daten der Harnsäure	8
3) Die Harnsäure im Organismus	10
A Der Harnsäurestoffwechsel im menschlichen und tierischen Organismus	10
a) Die Entstehung der Harnsäure im Organismus	10
b) Der Harnsäureabbau im menschlichen und tierischen Organismus	11
c) Die Harnsäure im Serum und der Gesamtharnsäuregehalt des Organismus	13
B Die Harnsäureausscheidung beim Menschen	14
a) Renale Ausscheidung	14
b) Die extrarenale Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen	15
c) Hormone und Medikamente, die die Konzentration der Serumharnsäure und Harnsäureausscheidung im Urin beeinflussen	16
C Die Löslichkeit der Harnsäure und Urate im Serum und im Urin des menschlichen Organismus	18
a) Über die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure und Urate im Serum	18
b) Über die Löslichkeit der Harnsäure und Urate im Urin	20
c) Der Harn, eine übersättigte Harnsäure- bzw. Uratlösung	22
V Ätiologie und Pathogenese der Harnsäuresteinbildung	25
1) Das idiopathische Harnsäuresteinleiden	25
2) Harnsäuresteine bei Krankheitszuständen mit vermehrter Ausscheidung von Mononatriumurat im Urin	26
3) Über den Einfluß der erhöhten Harnsäureausscheidung im Urin (Hyperuricurie) und der erhöhten Harnsäurekonzentration im Urin bei der Bildung von Harnsäuresteinen	27

	Seite
4) Die essentielle, familiäre Hyperuricämie	30
A Die Überproduktion von Harnsäure als Ursache der familiären Hyperuricämie	31
B Die Abnormalität in der Nierenausscheidung für Harnsäure als Ursache der Hyperuricämie	32
C Über die Häufigkeit von Harnsäuresteinen bei Hyperuricämie und bei der Gicht	36
5) Die Beziehung zwischen erhöhter Wasserstoffionen-konzentration im Harn und der Harnsäuresteinbildung	38
6) Über mögliche Ursachen der Acidität des Urins bei Harnsäuresteinpatienten	39
A Renal-tubulärer Defekt bei der Ammoniumbildung	39
B Kaliummangelzustände des Organismus zur Erklärung der Harnacidose bei Harnsäuresteinpatienten	41
C Hereditäre Faktoren des Harnsäuresteihleidens bzw. der Harnacidose	42
VI Klinische Daten über die Harnsäuresteine und Uratsteine	43
1) Die Häufigkeit der Harnsäuresteine in Bezug auf das allgemeine Nierensteinleiden und geographische Gesichtspunkte	43
Tabelle I	45
2) Die Zusammensetzung der Harnsäuresteine	46
Tabelle II	46
3) Die Beziehung zwischen Harnwegsinfektion und Harnsäuresteinbildung	49
4) Die Lokalisation der Harnsäuresteine	50
5) Aussehen und Struktur der Harnsäuresteine	51
6) Die Verteilung der Harnsäuresteine bei Mann und Frau	52
Tabelle III	52
7) Die unterschiedliche Neigung zur Nierenstein- bzw. Harnsäuresteinbildung bei einigen Rassen und Völkern	53
VII Die Harnsäuresteine in der medizinischen Begutachtung	57
VIII Die Behandlung und Verhütung von Harnsäuresteinen	59
1) Zitronenkur nach BIBUS	59
2) Alkalisierung des Urins mit EISENBERG'scher Lösung	60
3) Weitere Maßnahmen zur Behandlung und Verhütung von Harnsäuresteinen	61
A Erhöhte Flüssigkeitszufuhr	61
B Die Ernährung bei Neigung zur Harnsäuresteinbildung	62
C Die Auflösung von Nierensteinen durch Dauerspülung der Harnwege	62
D Operative Maßnahmen bei Harnsäuresteinen	63
Literaturverzeichnis	64

Einleitung

In den letzten Jahren wurde in der medizinischen Literatur über eine deutliche Zunahme des Harnsäuresteinleidens berichtet. Mehr und mehr wissenschaftliche Veröffentlichungen befaßten sich mit den damit verbundenen Problemen. Von seiten der Kliniker nimmt das Interesse für dieses Krankheitsbild ständig zu, zumal übereinstimmend festgestellt wird, daß sich der prozentuale Anteil der Harnsäuresteine an den Nierensteinen erhöht hat.

Es soll die Aufgabe dieser Arbeit sein, einen allgemeinen Überblick über das Harnsäuresteinleiden zu geben, sowie über die neuesten Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet zu berichten.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

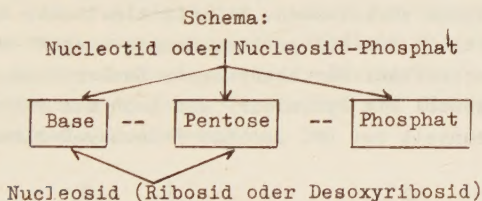
https://archive.org/details/IA40153723_0203

I Die Nucleinsäuren und ihre Bausteine

(HARBERS 52 u. LEUTHARDT 81)

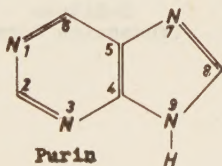
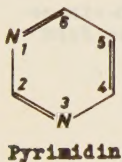
1) Allgemeines

In den Nucleinsäuren konnten zwei verschiedene Zuckeranteile, nämlich die D-Ribose oder die 2-Desoxy-D-Ribose gefunden werden. Entsprechend der Art der Pentose werden zwei Nucleinsäurearten unterschieden, die Ribonucleinsäure (RNS) und die Desoxyribonucleinsäure (DNS). Alle intakten Zellen enthalten beide Nucleinsäurearten, wobei die DNS als Bestandteil der Chromosomen gilt und die RNS eine entscheidende Rolle bei der Proteinsynthese spielt. Aus beiden Nucleinsäurearten entstehen bei schonendem Abbau - durch geeignete Enzyme oder verdünnter Natronlauge - Spaltprodukte, in denen die Pyrimidin- und Purinbasen mit jeweils einem phosphorylierten Pentasaccharid verknüpft sind. Diese sogenannten Nucleotide oder Nucleosidphosphate stellen die monomeren Bausteine der Nucleinsäuren dar; letztere werden daher auch als Polynucleotide bezeichnet.



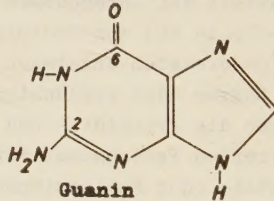
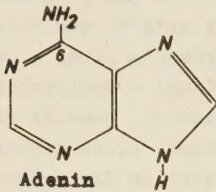
2) Die stickstoffhaltigen Bausteine

Die in den Nucleotiden vorkommenden Basen sind Derivate des Pyrimidins oder des Purins.



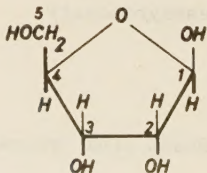
Den wesentlichen Anteil der Pyrimidinbasen in den Nucleotiden der RNS bildet das Cytosin (2-Hydroxy-6-aminopyrimidin) mit dem Uracil (2,6-Dihydroxy-pyrimidin). Die analogen Bausteine der DNS sind Cytosin und Thymin (2,6-Dihydroxy-5-methyl-pyrimidin). Die DNS enthält im allgemeinen kein Uracil. Folgende Pyrimidinderivate wurden in geringen Mengen noch in den Nucleotiden nachgewiesen: 5-Methylcytosin, 5-Hydroxymethylcytosin, 1-Methyluracil und 1-Methylcytidin.

Die Purinderivate in beiden Nucleinsäurearten sind in erster Linie Adenin (6-Aminopurin) und Guanin (2-Amino-6-hydroxypurin). Von beiden Basen kommen in geringer Menge auch N- und C-Methylderivate vor (sogenannte seltene Basen: 1- oder 2- oder 3-Methyladenin; 1- oder 3-Methylguanin).

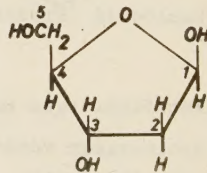


3) Der Kohlenhydratanteil der Nucleinsäuren

Bis vor kurzem schien nur die D-Ribose als Zucker in den RNS-Nucleotiden vorzukommen. HALL (zitiert nach HARBERS 52) konnte jedoch in den RNS geringe Mengen auch 2'-O-Methylriboside nachweisen. Der methylierte Zucker fand sich in Ribosiden sowohl mit Pyrimidin- als auch mit Purinbasen. Der Pentoseanteil der DNS ist die 2-Desoxy-D-ribose.

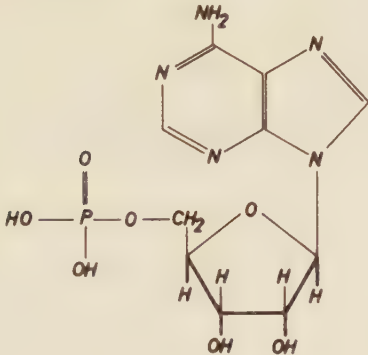


**D-Ribose
(furanoid Form)**



**2-Desoxy-D-ribose
(furanoid Form)**

Die Bausteine eines Nucleosids sind nicht über eine C-C-Bindung sondern glycosidisch über eine C-N-Bindung verknüpft. Die Purinbasen sind in 9-Stellung, die Pyrimidinbasen in 3-Stellung, β -glycosidisch mit der Pentose verknüpft. Die Phosphorsäure ist esterartig an eine Hydroxylgruppe der Pentose gebunden.



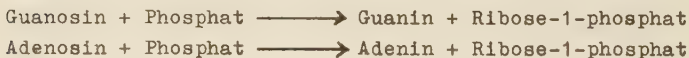
Adenosin-5'-Phosphat
(**"Muskeladenylsäure"**)

Ebenso wie an diesem Beispiel, wo die Hydroxylgruppe am C-Atom-5 mit der Phosphorsäure verestert ist, können die Hydroxylgruppen an den C-Atomen-2 oder -3 verestert werden (Adenosin-2'- oder -3'-Phosphat). Außer den Monophosphaten sind Di- und Triphosphate möglich. Ähnliche Derivate ergeben sich, wenn der Pentoseanteil die Desoxyribose ist. Es sind Desoxyadenosin-3'- und 5'-phosphat und die entsprechenden Desoxyadenosin-di-phosphate.

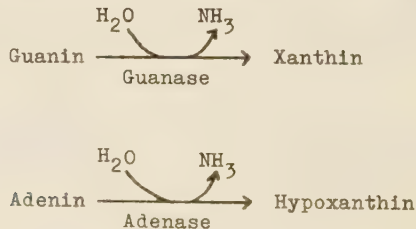
II Der Abbau der Nucleinsäuren im Organismus

Der Abbau der Nucleinsäuren im Organismus geschieht enzymatisch. Die hochmolekularen Nucleinsäuren werden durch eine Gruppe von Enzymen hydrolytisch in kleinere Bruchstücke gespalten, ohne daß dabei anorganisches Phosphat abgespalten wird. Diese Enzyme werden Nucleasen (Nucleinsäuredepolymerasen) genannt. Man kennt heute zwei spezifisch auf die RNS und die DNS eingestellte Depolymerasen, die Ribonucleasen und die Desoxyribonucleasen. Eine zweite Gruppe von Enzymen sind die Phosphatasen; sie setzen aus Nucleotiden anorganisches Phosphat frei. Sie werden Nucleophosphatasen und Nucleotidasen genannt. Die Nucleoside, welche durch Phosphatasewirkung aus den Nucleotiden entstehen, können weiter in Pentose und Purin- oder Pyrimidinbase zerlegt werden. Heute steht fest, daß es sich dabei nicht um eine hydrolytische sondern um eine phosphorolytische Spaltung der glycosidischen Bindung zwischen Base und Pentose handelt.

Die hier interessierenden purinhaltigen Nucleoside werden also folgendermaßen abgebaut:



Des weiteren werden die Purinkörper Adenin und Guanin desaminiert, und zwar durch die Enzyme Adenase bzw. Guanase:



Die oxydative Phase besteht in der Umwandlung des Hypoxanthins zu Xanthin, und dieses letztere wird zu Harnsäure oxydiert. Das bei der Oxydation beteiligte Ferment ist die Xanthinoxydase.

III Die Biosynthese des Puringerüstes (LEUTHARDT 87 und HARBERS 52)

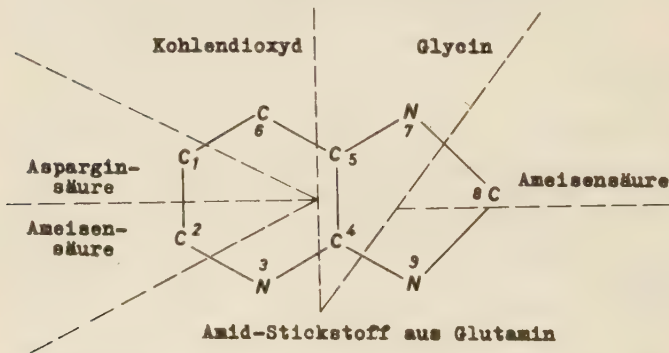
Die Frage, ob im tierischen Organismus eine Biosynthese des Purinringes möglich ist, konnte schon frühzeitig positiv beantwortet werden. So haben Versuche am bebrüteten Hühnerei ergeben, daß die Purinmenge des Embryos im Laufe der Entwicklung ansteigt, ohne daß irgendwelche Stoffe von außen zugefügt werden. Auch zeigten Bilanzversuche, daß der Säugling aus der purinarmen Milchnahrung offenbar Purine selbst aufbaut.

Eine Beteiligung von Eiweiß-Spaltprodukten an der Harnsäuresynthese wurde angenommen, als man durch Verfütterung von Aminosäuren (Glycin, Leucin, Asparaginsäure) sowie von Harnstoff oder selbst von Ammoniumsalzen bei Hühnern eine der zugeführten Stickstoffmenge entsprechende Harnsäureausscheidung beobachtete.

MINKOWSKI (zitiert nach LEUTHARDT und HARBERS) konnte 1886 die Leber als den Ort der Purinbiosynthese ermitteln. Er unterband bei Gänsen alle die zur Leber führenden Blutgefäße oder er hepatektomierte die Tiere. Derartige Versuchstiere, welche natürlich nur für kurze Zeit am Leben erhalten werden konnten, schieden dann an Stelle der Harnsäure Ammoniumsalze im Urin aus.

Grundsätzlich neue Erkenntnisse über die Purinbiosynthese konnten erst gewonnen werden, als die Isotopentechnik zur biochemischen Untersuchung herangezogen wurde. Durch die Verwendung markierter Verbindungen (C^{14} und N^{15}) wurde es möglich, die Stoffe festzustellen, welche zum Aufbau des Puringerüstes dienen. Das Glycinmolekül erwies sich als die wirksamste Vorstufe in der Synthese, da zwei Kohlenstoffatome (Stellung 4 und 5) sowie ein Stickstoffatom (Stellung 7) unter Wahrung ihres ursprünglichen Zusammenhangs eingebaut werden. Die beiden Kohlenstoffatome in Stellung 2 und 8 leiten sich aus der Ameisensäure, das heißt, aus aktiviertem Formiat ab. Das Kohlenstoffatom in Stellung 6 stammt aus der Kohlensäure. Der sogenannte "Aminosäure-pool" ist für die drei Stickstoffatome in Stellung 1, 3 und 9 verantwortlich. Die unmittelbare Quelle für N-Atom 3 und 9 ist die Säureamidgruppe des Glutamins, während N-Atom 1 aus der Asparaginsäure stammt.

Herkunft der einzelnen Atome des Puringerüstes
zusammenfassend dargestellt:



Ausgangspunkt dieser sogenannten "de-novo-Synthese der Purinribonucleotide", wie die Purinbiosynthese auch genannt wird, ist Ribose-5-phosphat. Unter Verbrauch von ATP, Glutamin, Glycin, Kohlendioxyd und Ameisensäure führt eine längere Reaktionsfolge zur 5'-Inosinsäure (= Inosinmonophosphat = IMP). Die Purinbiosynthese führt also nicht zu

einem freien Purinkörper sondern zu dem Nucleotid IMP. Der Basenanteil des IMP ist das Hypoxanthin. Zum Nucleinsäureaufbau dienen jedoch in erster Linie adenin- und guaninhaltige Nucleotide, die aber aus IMP gebildet werden können.

Beim Abbau der Nucleinsäuren fallen an purinhaltigen Nucleotiden hauptsächlich Adenosinmonophosphat (AMP) und Guanosinmonophosphat (GMP) an. Das Abbauprodukt beider Nucleotide ist die Harnsäure. Aus dem Schema auf Seite 12 (entnommen aus HARBERS 52) sind die einzelnen Schritte des Abbaues ersichtlich.

IV Die Harnsäure und ihre Salze

1) Historischer Rückblick (KOLLWITZ 74)

Die Harnsäure wurde 1776 gleichzeitig von K.W. SCHEELE und TORBERN BERGMANN in den Blasensteinen und im Harn des Menschen entdeckt. A.F. FOURCROY und VAUQUELIN wiesen sie in den Exkrementen der Vögel, W. PROUT in denen der Schlangen nach. Das Vorkommen der Harnsäure in Gichtknoten wurde von W.H. WOLLASTON (1797) und PEARSON (1798) festgestellt. Erst 1834 wurde die Zusammensetzung der Harnsäure gleichzeitig von J. LIEBIG und E. MITSCHERLICH ermittelt.

1841 stellte LIPOWITZ erstmals Alkalisalze der Harnsäure her und fand, daß das Lithiumsalz das löslichste sei. In siedendem Wasser konnte ein Teil Lithiumcarbonat fast vier Teile Harnsäure auflösen. Beim Erkalten fiel dann eine gelatinöse Masse aus. BENSCH untersuchte 1845 die Löslichkeit der Harnsäure im Wasser und stellte die sauren, 1848 mit ALLEN auch die neutralen Alkalisalze sowie das Ammoniumurat dar.

1862 prüfte v. SCHILLING die Versuche von LIPOWITZ nach und zeigte, daß die Lithiumuratgallerten dialysierbar sind. Die Löslichkeit der Harnsäure im Wasser bei 18 Grad, die Leitfähigkeit und die Dissoziationskonstante wurden 1900 von HIS d.J. und PAUL ermittelt. GUDZENT bestimmte die gleichen Werte 1909 für 37 Grad.

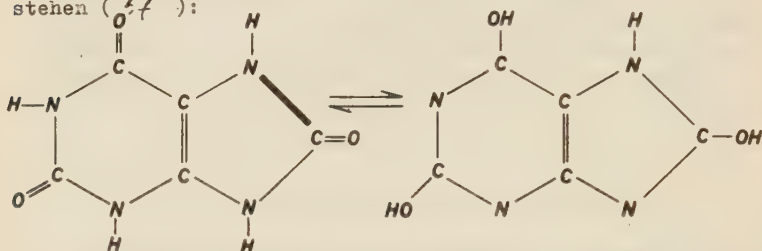
2) Chemische Daten der Harnsäure

Harnsäure, acidum uricum ist 2,6,8 Trihydrooxypurin.

Summenformel: $C_5 H_4 O_3 N_4$

Molekulargewicht: 168,11

Die Konstitution der Harnsäure ist durch folgende Formeln wiederzugeben, die zueinander im Verhältnis der Tautomerie stehen (57):



Unter Tautomerie versteht man die Erscheinung, daß ein und derselbe Stoff im Sinne mehrerer reagieren kann. Die tautomeren Formen dieses Stoffes können leicht ineinander übergehen, sind jedoch nicht einzeln isolierbar (58).

FISCHER (zitiert nach KOLLWITZ 74) bewies die Konstitution der Harnsäure mit der Existenz zweier tautomerer Formen. Diese unterscheiden sich nur durch ihre Löslichkeit, nicht jedoch in chemischer, elektro-chemischer oder kristallographischer Hinsicht.

Die Harnsäure ist ein weisses, geruch- und geschmackloses Pulver, praktisch unlöslich in Wasser (etwa 1 : 11 500 bei 30 Grad), Ammoniak, Äther, Chloroform und Alkohol, aber sehr leicht in Laugen, unter Salzbildung löslich. Die Salze heissen Urate.

Der Nachweis der Harnsäure gelingt mit der sogenannten Murexidprobe: Beim Erhitzen einer kleinen Menge Harnsäure mit konzentrierter Salpetersäure bleibt nach dem Abdampfen der Säure ein orangeroter Rückstand, der sich beim Befeuchten mit Alkali violett färbt. Die Reaktion beruht auf der Oxydation der Harnsäure zu Alloxan und Dialursäure, die sich mit Ammoniak zum Murexid, dem Ammoniumsalz der Purpursäure, vereinigen (81).

Die Harnsäure muß als zweibasische Säure angesehen werden und hat deshalb auch zwei Dissoziationskonstanten ($K_1 = 1,5 \times 10^{-6}$; $K_2 = 2,6 \times 10^{-9}$). Infolge der geringen Abdissoziation des zweiten Wasserstoffatoms (sehr schwache Säure) verhält sie sich jedoch in wässrigen Lösungen wie eine einbasische Säure (74). BILTZ und HERRMANN (zitiert nach KOLLWITZ 74) konnten durch direkte Messungen an Trimethylharnsäuren feststellen, daß der in Stellung 3 befindliche Wasserstoff am stärksten sauer ist, danach der in Stellung 9. Durch Ersatz dieser Wasserstoffatome entstehen die neutralen Salze. Die Wasserstoffatome in Stellung 1 und 7 sind sehr viel schwächer sauer.

Folgende Urate sind in diesem Zusammenhang wichtig: Beim Mononatriumurat ist das H-Atom in Stellung 3 durch Na substituiert, beim Dinatriumurat ist außerdem noch das H-Atom in Stellung 9 durch Na ersetzt. Das neutrale Natriumsalz ($C_5 H_2 O_3 N_4 Na_2 + H_2O$) ist in Wasser viel leichter löslich als das saure Natriumsalz der Harnsäure ($C_5 H_3 O_3 N_4 Na + 1/2 H_2O$). Die größte Löslichkeit unter den Uraten besitzt das Lithiumsalz. Bei einem weiteren Salz der Harnsäure, dem Monokaliumurat, sowie bei dem sauer reagierenden Monoammoniumurat sind die Wasserstoffatome in Stellung 3 der Harnsäure substituiert.

Zur Bestimmung der Harnsäure im Urin und Serum stehen zwei verschiedene Methoden zur Verfügung. Die eine, die Methode nach FOLIN, sollte nicht mehr angewandt werden, da sie nicht streng spezifisch auf Harnsäure ist: Im enteiweißten Serum reduziert Harnsäure Phosphorwolframsäure unter Bildung einer blauen Verbindung, die durch Natriumsilikat-Glycerin stabilisiert wird. Die Intensität der Blaufärbung wird kolorimetriert und ist dem Harnsäuregehalt in bestimmten Grenzen proportional. Die Harnsäurebestimmung im Harn geht ähnlich vor sich (90). Die Unzulänglichkeit dieser Methode beruht darauf, daß bei der Ausfällung des Serumweißes Harnsäure mit ausgefällt wird.

Die andere, genauere Methode, ist die Harnsäurebestimmung nach PRAETORIUS und POULSEN (zitiert nach ZÖLLNER 124). Sie ist die sogenannte enzymatische Harnsäurebestimmung und beruht auf dem Abbau der Harnsäure durch Uricase zum Allantoin.

3) Die Harnsäure im Organismus

A Der Harnsäurestoffwechsel im menschlichen und tierischen Organismus

a) Die Entstehung der Harnsäure im Organismus

Die folgenden Ausführungen richten sich nach den Darstellungen von BISHOP und TALBOTT (17), HARBERS (52), KITTREDGE und WEISS (67), REISERT (103), SØRENSEN (112), ZÖLLNER (125).

Die im menschlichen Serum vorhandene Harnsäure entstammt drei Quellen:

1. Der Abbau der Gewebsnucleoproteide und Nucleinsäuren des Körpers führt zur Harnsäure (vergleiche Punkt II).
2. Die de-novo-Synthese des Purinringes führt zur 5'-Inosinsäure. Unter Punkt III findet sich eine eingehende Darstellung darüber. Das Inosinmonophosphat kann nun zum Aufbau von Nucleinsäuren herangezogen werden; andererseits geht vom Inosinmonophosphat auch ein Weg zum Abbau, der über Inosin und folgender Abspaltung der Pentose zum Hypoxanthin führt. Nach Oxydation zum Xanthin und weiter zu Harnsäure ist ein Schritt getan, den man als Harnsäurebiosynthese bezeichnen könnte.

Die sogenannte endogene Harnsäure, die sich aus Abbau von Nucleinsäuren und Synthese von Harnsäure zusammensetzt, kann gemessen und nachgewiesen werden: Wird bei einer Versuchsperson die Nahrungszufuhr eiweißarm und purinfrei gehalten, so entsteht eine minimale Purinsynthese, die den Bedarf des Körpers aber offensichtlich vollkommen deckt

und die zu einer Harnsäurebildung führt, die als endogene Uratquote bezeichnet werden kann. Sie ist unter anderem dadurch erwiesen, daß Erwachsene unter den genannten Bedingungen ohne Gewichtsverlust täglich 0,3 - 0,5 g Harnsäure ausscheiden.

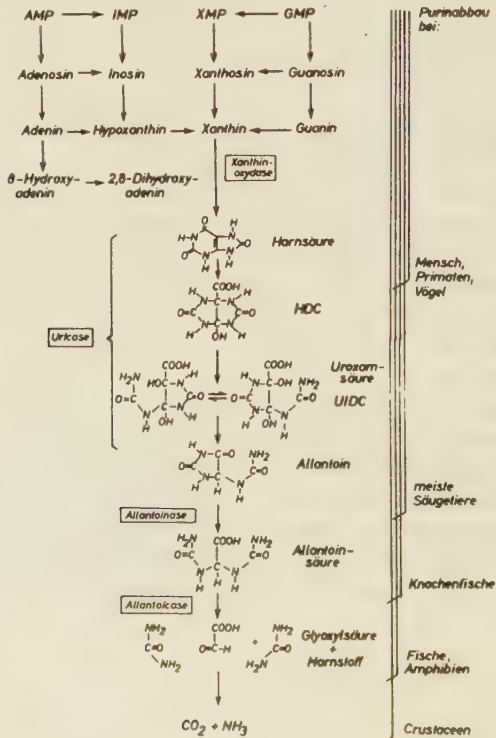
3. Auch die in der Nahrung enthaltenen Purine können resorbiert und zu Harnsäure abgebaut werden, gleichgültig, ob sie als Nucleotide, Nucleoside oder freie Purine zugeführt werden. Diese Verbindungen werden im Magen-Darm-Trakt resorbiert; die Bruchstücke des folgenden Abbaues ($\text{NH}_3 + \text{CO}_2$) können rückläufig wieder zur Purinsynthese herangezogen werden. Die Verwertung oraler Purine ist bei weitem nicht quantitativ, weil ein großer Teil im Darm bakteriell abgebaut wird.

Die exogene Harnsäure oder exogene Uratquote kann ebenfalls bestimmt werden. Obigen Versuchspersonen, bei denen die endogene Uratquote gemessen wurde, wird nun eine Nahrung gegeben, die weiterhin eiweißarm, jedoch purinreich ist. Die Harnsäureausscheidung steigt sodann an. Die bei der Purinbelastung zusätzlich im Urin auftretende Harnsäure wird als exogene Uratquote bezeichnet.

b) Der Harnsäureabbau im menschlichen und tierischen Organismus (HARBERS 52, GEIGY 42, LEUTHARDT 81)

Für den Menschen, die höheren Affen und die Vögel ist die Harnsäure das Endprodukt des Purinabbaues. Die meisten anderen Tiere verfügen über ein die Harnsäure weiter abbauendes Enzymsystem, die Uricase. Das Reaktionsprodukt dieses Enzyms ist das Allantoin, welches schon 1790 als Ausscheidungsprodukt im Harn entdeckt wurde. Die Allantoinbildung erfolgt in mehreren Schritten, wie sie im folgenden Schema wiedergegeben wird. Zunächst kommt es zu einer Öffnung des Pyrimidinringes zwischen N-1 und C-6; das C-Atom 6 wird zur Carboxylgruppe aufoxydiert, und zwischen N-1 und C-5 bildet sich eine neue Bindung aus, wodurch zwei aneinander kondensierte Imidazolidonringe entstehen. Durch Einführung einer OH-Gruppe am C-4 wird Hydroxyacetylen-diurein-carbonsäure (HDC) gebildet. Mit dem HDC ist aus der Harnsäure ein

symmetrisches Molekül entstanden. Nun setzt die Spaltung eines der Imidazolringe "wahllos" rechts oder links ein. Das entstehende Produkt ist die Uroxamsäure, die dann unter Decarboxylierung in Allantoin übergeht. Damit ist der Purinabbau für die meisten Säugetiere abgeschlossen. Bei den Knochenfischen verläuft der Purinabbau einen Schritt über das Allantoin hinaus. Durch das Enzym Allantoinase wird der zweite noch bestehende Fünfring ebenfalls aufgespalten unter Ausbildung der Diureidoessigsäure, Allantoinsäure genannt. Von den meisten Fischen und Amphibien wird die Allantoinsäure noch weiter abgebaut. Mit Hilfe der Allantokase entstehen die beiden Ausscheidungsstoffe Harnstoff und Glyoxylsäure. Nur die Crustaceen und andere niedere Organismen vermögen auch diese Verbindungen noch weiter aufzuspalten; als Endprodukt des Purinstoffwechsels gelangen dann CO_2 und Ammoniak zur Ausscheidung. Vergleichende Darstellung des Purinabbaues bei verschiedenen Species (aus HARBERS 52):



c) Die Harnsäure im Serum und der Gesamtharnsäuregehalt des Organismus

Die Harnsäure liegt nicht - wie früher angenommen wurde - in kolloidaler Zustandsform vor, sondern als Mononatriumurat (74).

Der wahrscheinlich entwicklungsgeschichtlich bedingte "Uricase-Verlust" führte dazu, daß der Plasmaharnsäurespiegel bei Primaten mit 3 bis 6,5 mg% wesentlich höher liegt als bei den anderen Säugetieren. Beim Hund zum Beispiel ergaben sich Werte von 0,3 bis 1,5 mg% (24). ZÖLLNER (25) hat den Mittelwert der Plasmaharnsäure für Männer bei 4,86 mg%, für Frauen bei 4,05 mg% angegeben. Die Bestimmungen wurden mit der enzymatischen Methode nach PRAETORIUS und POULSEN durchgeführt. Werte über 6,5 mg% sollten mit einer großen Wahrscheinlichkeit als erhöht und damit als Hyperuricämie angesehen werden. Bei Leukämien wurden Harnsäureserumspiegel bis zu 44 mg% beobachtet (73). Ebenfalls erhöhte Werte können bei Gicht, Psoriasis, Hypoparathyreoidismus, Urämie sowie bei der essentiellen familiären Hyperuricämie vorkommen (73).

Untersuchungen mit Radioisotopen haben ergeben, daß im Organismus gesunder Versuchspersonen ein "mischbarer Harnsäurevorrat" (miscible uric acid pool) von 1150 - 1350 mg besteht. Mit diesem Terminus ist der Gesamtharnsäuregehalt im menschlichen Organismus gemeint. Er setzt sich zusammen aus dem Harnsäuregehalt des Serums, der anderen flüssigen Bestandteile und der Gewebe.

Der Harnsäuregehalt in der Synovialflüssigkeit ist prozentual gesehen gleich dem Harnsäuregehalt des Serums. Die Harnsäurekonzentration im Liquor ist mit ca. 6 % des Serumspiegels sehr niedrig. Der Schweiß enthält 0,2 - 0,8 mg%, Leber- und Milzgewebe ca. 10 mg%, Magensaft 0,6 mg%, Gallensaft 4,4 mg% Harnsäure. Die Konzentration der Harnsäure im Muskelgewebe ist ähnlich die der Konzentration im Blut. Fettgewebe enthält jedoch nur Spuren

von Harnsäure.

Die tägliche Umsatzquote beträgt 700 - 850 mg Harnsäure, das sind ca. 45 - 85 % des miscible pools (7). Diese Ergebnisse bestätigen die Befunde von GUDZENT (zitiert nach 74), der auf Grund kolorimetrischer Untersuchungen den Gesamtharnsäuregehalt des Organismus auf 1500 mg schätzte. Bei Gichtpatienten ist der Harnsäurevorrat 4 bis 25 mal erhöht. Auch bei der Leukämie wurde eine Erhöhung gefunden.

B Die Harnsäureausscheidung beim Menschen

a) Renale Ausscheidung

Clearance-Untersuchungen haben ergeben, daß Harnsäure und Urate vollständig durch Filtration im Glomerulus in den Primärharn abgegeben werden. Es gelangen jedoch nur 5 - 10 % der Harnsäure des Glomerulusfiltrates zur Ausscheidung. Der größte Teil soll aktiv durch die proximalen Tubuluszellen rückresorbiert werden (BERLINER et alii 72, ATSMON et alii 7). Die im Urin erscheinende Harnsäuremenge wurde bisher als Differenz von filtrierter und rückresorbierter Harnsäure aufgefaßt. Vereinfacht ausgedrückt: Die im Urin ausgeschiedene Harnsäure ist der Rückresorption entgangen.

Ganz im Gegensatz zu dieser Ansicht wurde in den letzten Jahren die Möglichkeit einer tubulären Sekretion der Harnsäure diskutiert. Sie wurde als bewiesen erachtet, als man eine verminderte Harnsäure-Clearance nach Gaben von harnsäuretreibenden Mitteln, wie Salizylsäure in kleinen Dosen, feststellte; und als man bei einem jungen Erwachsenen, der anscheinend gesund war, beobachten konnte, daß seine Harnsäure-Clearance höher war als seine Inulin-Clearance (ATSMON et alii 7). Heute ist man der Ansicht, daß die Harnsäure zum größten Teil tubulär sezerniert wird. Es erscheint sogar wahrscheinlich, daß eine Zunahme der Harnsäureausscheidung nicht durch

eine Verminderung der Rückresorption sondern durch eine Vermehrung der Sekretion zustandekommt (725).

Die tägliche Harnsäureausscheidung im Urin beträgt bei Erwachsenen bei purinarmer Kost 300 bis 600 mg; bei gewöhnlicher Kost ist diese 500 bis 1000 mg. Zu berücksichtigen ist, daß purin- und eiweißreiche Ernährung eine Erhöhung, fettreiche Kost eine Erniedrigung der Harnsäureausscheidung bewirkt. Stark erhöhte Harnsäureausscheidung im Urin wurde beobachtet bei 25 bis 30 % der Patienten mit primärer Gicht; bei sekundärer Gicht und bei Krankheiten des hämopoetischen und lymphatischen Systems, wegen der erhöhten Umsatzrate von Nucleinsäuren. 80 % des täglichen Harnsäureumsatzes werden renal ausgeschieden (725).

b) Die extrarenale Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen

Die Harnsäure kommt in allen Körpersäften in unterschiedlichen Konzentrationen vor und wird dementsprechend mit diesen Flüssigkeiten abgegeben. Der größte Teil der extrarenalen Harnsäureausscheidung erfolgt im Gastrointestinaltrakt, ein geringer Teil wird durch die Haut (Schweiß 3 bis 30 mg/die) abgegeben. SØRENSEN (713) hat durch Isotopenuntersuchungen ermittelt, daß gesunde Männer pro Tag etwa 200 mg "enterotropische" Harnsäure ausscheiden. Mit dem Speichel, dem Magensaft und der Galle werden täglich 100 mg Harnsäure in den Gastrointestinaltrakt abgegeben. Die gleiche Menge wird mittels des Pankreassaftes und der Intestinalsäfte ausgeschieden. Während beim Gesunden also etwa ein Drittel der täglich umgesetzten Harnsäure in den Intestinaltrakt abgegeben wird, wo Bakterien sie abbauen, wächst der Anteil der "enterotropischen" Harnsäureausscheidung bei Patienten mit Hyperuricämie beträchtlich. So erklärt sich die oft normale oder gering vermehrte Uratausscheidung im Urin bei Gichtpatienten (74).

- c) Hormone und Medikamente, die die Konzentration der Serumharnsäure und Harnsäureausscheidung im Urin beeinflussen (7)

Unter Einwirkung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) oder der glucocorticoiden Hormone der Nebennierenrinde (Cortison und verwandte Substanzen) kommt es zu einer Erhöhung der Harnsäure-Clearance und Senkung des Harnsäureserumspiegels. Die vermehrte Ausscheidung wird teilweise durch eine erhöhte Harnsäureproduktion (wegen des beschleunigten Nucleinsäure-Katabolismus dieser Hormone) erklärt. Zweifels- ohne besteht aber die Hauptursache im renalen Angriffspunkt dieser Hormone.

Parathormon erhöht die Harnsäureausscheidung im Urin, wahrscheinlich über eine Erhöhung der Glomerulum-filtrationsrate. Hypoparathyreoidismus kann mit niedrigerer Harnsäure-Clearance und hohen Harnsäureserumwerten einhergehen.

Der Einfluß von Schilddrüsenhormon auf die Harnsäureausscheidung und Serumharnsäure ist umstritten. Androgene Hormone sollen die endogene Harnsäureproduktion unterdrücken. Dadurch wurde bei einem Patienten mit übersteigerter Ausscheidung die tägliche Harnsäureausscheidung um fast 50 % vermindert.

Diuretika der Chlorothiazidreihe bewirken durch ihren tubulären Angriffspunkt eine Retention von Harnsäure und erhöhen auf diese Weise den Harnsäurespiegel des Serums. Dasselbe gilt für die Hydrochlorothiazide. Wenn diese Medikamente jedoch in sehr hohen Dosen gegeben werden ist eine vermehrte Harnsäureausscheidung im Urin zu beobachten.

Pyrazinamide haben ebenfalls den Angriffspunkt an den Tubuluszellen und verursachen eine Verminderung der Harnsäureausscheidung mit folgender Erhöhung des Serumharnsäurespiegels.

Alle Salicylate, in hohen Dosen verabreicht, haben

eine starke urikosurische Wirkung. Eine ebensolche Wirkung ist vom Phenylbutazon und Sulfinpyrazon (Anturan) bekannt. Das bei der Gicht angewandte Probenecid hat einen harnsäureausscheidenden Effekt mit relativ wenig Nebenwirkungen. Weitere urikosurisch wirksame Medikamente sind Muskelrelaxantien wie Zoxazolamin (Flexin) und Antikoagulantien wie Tromexan und andere; ferner Chinophen, Natriumcitrat, Orotsäure und 6-Azauridin (antileukämisches Präparat).

Ein neueres Medikament, das Allopurinol (Zyloprim) hemmt das Enzym Xanthinoxidase, welches die Oxydation von Hypoxanthin zu Xanthin und von Xanthin zu Harnsäure bewirkt. Durch Hemmung der Xanthinoxidase verringert Allopurinol die Harnsäurebildung. Hypoxanthin und Xanthin sammeln sich jedoch an und werden in erhöhten Mengen im Urin ausgeschieden. Während der Verabreichung dieses Medikamentes sinkt der Harnsäuregehalt im Blut und Urin. Hierauf beruht seine Verwendung bei der Behandlung der Gicht, sowie bei Erkrankungen, die mit einem hohen Harnsäuregehalt im Blut einhergehen(126)

Alle urikosurischen Medikamente sind potentielle Harnsäuresteinbildner; die meisten verursachen eine Harnsäureretention, wenn sie in geringer Dosis gegeben werden.

C Die Löslichkeit der Harnsäure und Urate im Serum und im Urin des menschlichen Organismus

a) Über die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure und Urate im Serum (NETTER 2)

Die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure sind kompliziert, weil in physiologischen pH-Bereichen die Löslichkeit von der Wasserstoffionenkonzentration abhängt. Bei der Harnsäure ist die Frage nach der Löslichkeit des Gesamtelektrolyten Harnsäure oder die nach der eines dissoziierten Partners zu stellen, welcher mit einem anderen das unlösliche Salz bildet. Die zuerst genannte Möglichkeit kann wieder danach unterschieden werden, ob der dissoziierte oder der undissoziierte Anteil der schwerer lösliche ist. Ziemlich allgemein trifft für wässrige Lösungen das letztere zu, für solche in apolaren Lösungsmitteln das erstere.

Eine exakte Definition der Löslichkeit kann nur für jenen Anteil gegeben werden, welcher sich in Berührung mit dem Bodenkörper befindet und für den die Löslichkeitsgrenze erreicht ist. Das ist zum Beispiel für Urate zunächst die gelöste undissoziierte Harnsäure, deren Sättigungskonzentration bei gegebener Temperatur einen bestimmten Wert (l_u) haben. Er entspricht der Löslichkeit eines Teiles der Harnsäure: partielle Löslichkeit. Da nach dem Massenwirkungsgesetz

$$K_1 = \frac{(U^-) \times (H^+)}{(UH)} = \frac{(U^-) \times (H^+)}{l_u} \text{ ist}$$

$$(U^-) = K_1 \times \frac{l_u}{(H^+)} ;$$

Erläuterung: U^- = Harnsäureradikal

l_u = Gesamtlöslichkeit der Harnsäure

ρ = Dissoziationswert

α = Dissoziationsgrad

$$L_u = l_u + (U^-) = l_u + K_1 \times \frac{l_u}{(H^+)} = l_u \times \frac{(H^+) + K_1}{(H^+)}$$

$$\rho = \frac{(H^+)}{K + (H^+)} ; \quad \rho = 1 - \alpha$$

Ergebnis: $\bar{L}_u = \frac{l_u}{\phi}$, das heisst, die Gesamtlöslichkeit der Harnsäure ist von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig und wächst mit fallendem Dissoziationswert.

Ist die Säure undissoziiert, dann ist selbstverständlich ihre Sättigungskonzentration mit dem Wert l_u am niedrigsten. Bei fallender Wasserstoffionenkonzentration ist ein starker Anstieg der Gesamtlöslichkeit zu erwarten. Natürlich ist die Ableitung nur gültig, wenn die Salze der Säure selbst genügend löslich sind. Das trifft bei dem physiologisch in Betracht kommenden Konzentrations- und pH-Bereichen bei der Harnsäure im Blut kaum noch zu.

$$l_u \text{ bei } 18^\circ = 0,14 \text{ m Mol/l} = 2,35 \text{ mg\%}$$

$$K_1 = 1,5 \times 10^{-6} \text{ (Dissoziationskonstante bei } 18^\circ)$$

Bei $\text{pH} = \text{p}K_1 = 5,83$ muß schon die doppelte Menge Harnsäure gelöst werden können; bei $\text{pH} = 7,43$ die 41-fache, und bei $\text{pH} = 7,83$ die 101-fache Menge. Die Harnsäure liegt bei diesen Konzentrationen kaum noch hydrolytisch gespalten vor, sondern als Mononatriumurat. In reinem Wasser kann etwa 7×10^{-3} Mol/l gelöst werden. Das bedeutet die 43-fache Menge wie von der undissoziierten Säure. Mit diesem Wert ist jedoch bereits die Löslichkeitsgrenze des Natriumurates erreicht.

Von dem geringen Anteil der freien, durch Hydrolyse entstandenen Harnsäure kann für die folgenden Überlegungen abgesehen werden. Das Löslichkeitsprodukt für das Monurat ist dann:

$$(7 \times 10^{-3})^2 = 4,9 \times 10^{-5} = L' = (\text{Na}^+) \times (\text{U}^-)$$

Nun ist aber im Serum die Natriumkonzentration 20 mal höher als 7 m Mol, also etwa 140 m Mol. Dementsprechend kann im Serum die Konzentration des gelösten Urates unabhängig vom pH maximal nur 1/20 von der in reinem Wasser betragen, nämlich

$$(\text{U}^-) = \frac{L'}{(\text{Na}^+)} = 3,5 \times 10^{-4} \text{ Mol/l oder } 5,9 \text{ mg\%}$$

Experimentell findet man öfter etwas höhere Werte. Die Gründe sind

1. die Löslichkeit der Harnsäure steigert sich von etwa pH 7 an durch Wirksamwerden der zweiten Dissoziationsstufe mit pK 8,6,
2. wahrscheinlich verursachen die Serumproteine außerdem, vielleicht durch adsorptive Prozesse, eine scheinbare Erhöhung der Löslichkeit.

b) Über die Löslichkeit der Harnsäure und Urate im Urin

Von den meisten Autoren wird übereinstimmend bestätigt, daß die Harnsäure im alkalischen Milieu gut löslich ist. Deshalb wurde und wird ein Zusammenhang zwischen Harnsäurelöslichkeit und Harn-pH diskutiert. Wegen der besseren Löslichkeit der Urate ist das Verhältnis Harnsäure : Urate von Bedeutung. Diese Relation unterliegt Gesetzmäßigkeiten: Die Wasserstoffionenkonzentration ist in der Lösung einer schwachen Säure und ihres mit einer starken Base gebildeten Salzes proportional dem Verhältnis der molaren Konzentration von Säure und Salz und so gut wie unabhängig von der Konzentration der Lösung. (HENDERSON und SPIRO, ZITIERT nach KOLLWITZ 74). Aus der Dissoziationskonstante der Harnsäure berechneten diese Autoren, daß bei der durchschnittlichen Acidität des Harnes 70 - 96 % der Harnsäure in freiem Zustand vorliegen

HAMMARSTEN⁵⁰ (1932) konnte in vitro bei genügender Harnsäure- und Laugenkonzentration instabile kolloidale Urate mit bis zu 6-fach besserer Löslichkeit erzeugen. Auf die Verhältnisse im menschlichen Organismus sind diese Versuche wegen der hohen Konzentration nicht anwendbar. Zur Bildung von Gallerten ist nämlich ein Harnsäuregehalt von mindestens 2,8 % erforderlich. Dieser Prozentsatz ist über zehnmal höher als die höchste Harnsäurekonzentration im Harn. Es wird daher ein kolloidaler Zustand der Harnsäure als Erklärung ihrer hohen Löslichkeit im Harn kaum mehr diskutiert.

Zur Erklärung der hohen Harnsäurelöslichkeit im Urin wurde eine Lösungsvermittlung durch "Einsalzwirkung" angenommen. Nach JUNG und LEUTHARDT (1926; 63) beeinflussen die Kationen die Löslichkeit der Harnsäure in folgender Abstufung: $\text{NH}_4 > \text{Na} > \text{K} > \text{Li}$. Je höher der Kaliumgehalt im Harn ist, um so besser soll die Löslichkeit der Harnsäure sein. HAMMARSTEN (1932; 50) zeigte, daß im Gegensatz zur Harnsäure die Löslichkeit von Uraten bei Gegenwart von obigen Ionen 2 bis 3 mal erhöht wird. In einer 0,1 normalen Natriumchloridlösung war das Löslichkeitsprodukt des Natriumurates um ca. 300 % größer als in Wasser. Gleiches gilt für das Ammoniumurat. Diese löslichkeitssteigernde Wirkung der Elektrolyte kann durch die Behinderung des Zusammentretens von Natriumionen und Harnsäureradikalen zu undissoziiertem Salz der Harnsäure (Urat) erklärt werden. ASCOLI (1928; 6) und NEWCOMB (zitiert nach KOLLWITZ 74) fanden, daß ein Zusatz von Vollharn oder Dialysat eine übersättigte Harnsäurelösung vor dem Ausfall schützte, während der kolloidale Rückstand diese Wirkung nicht zeigte. Die Harnkristalloide würden im Gegensatz zu den Kolloiden eine Lösungsvermittlung der Harnsäure im Harn bewirken. Auch KOLLWITZ (1964; 74) ist der Ansicht, daß für die Löslichkeit der Harnsäure und ihrer Salze außer der Wasserstoffionenkonzentration auch der Salzgehalt der Lösung entscheidend ist. Dafür spräche die fällungshemmende Wirkung des Kochsalzes.

LICHTWITZ (1929; 82) vertrat die Ansicht, daß die Harnkolloide für die Löslichkeit der Harnsäure und Urate im Harn von wesentlicher Bedeutung sind. Auch wurde eine Lösungsvermittlung der Harnsäure im Harn durch das Harnmucin diskutiert, ein Glykoproteid, das von den Nierenzellen sezerniert wird. Das Harnmucin soll im Sinne eines Schutzkolloides wirken. Andere Autoren nahmen eine Lösungsvermittlung durch das Urochrom an (zitiert nach KOLLWITZ 74).

Eine Lösungsvermittlung durch organische Harnbestandteile wurde vielfach diskutiert. Die wichtigsten organischen Stoffe, die im Harndialysat in größerer Konzentration vorliegen, sind Harnstoff, Kreatinin und Hippursäure. Für den Harnstoff ist die Lösungsvermittelnde Wirkung in Bezug auf die Harnsäure umstritten. Einige Autoren wiesen diese Wirkung nach, andere konnten eine Lösungsvermittlung jedoch nicht bestätigen (zitiert nach KOLLWITZ 74). JUNG und LEUTHARDT (1926; 63) meinten, daß die erhöhte Löslichkeit der Harnsäure in 3 %igen Harnstofflösungen nur auf einer Änderung der Wasserstoffionenkonzentration beruhe. Dagegen stellte MEDES (1933; 88) fest, daß der Harnstoff mit Säuren salzartige Verbindungen von guter Löslichkeit eingehe und außerdem mit Salzen über seinen Sauerstoff Additionsverbindungen bilden könne. In 1500 ml einer 3 %igen Harnstofflösung konnte sie 100 mg Harnsäure oder 2,1 g Natriumurat lösen. Da bei den üblichen pH-Werten im Harn immer gleichzeitig Harnsäure und Urat vorliegen, soll nach ihrer Meinung das Lösungsvermögen des Harnstoffes bei pH-Werten über 5 im allgemeinen ausreichen, um Harnsäure und Urat in Lösung zu halten. Die Wirkung von Kreatinin und Hippursäure wurde von HAMMARSTEN (1932; 50) untersucht. Die Löslichkeit von Natriumurat bei Gegenwart von Kreatinin wurde nur geringfügig gesteigert. Die Autorin glaubte jedoch nicht, daß es zu einer Bindung von Urat-Radikal und Kreatinin käme. Lediglich bei einem pH von 5,1 seien Kreatinin und Harnsäure beide zu 20 % ionisiert und bindungsfähig. Die Löslichkeit freier Harnsäure wurde durch die Gegenwart von Hippursäure nicht beeinflusst.

c) Der Harn, eine übersättigte Harnsäure- bzw. Uratlösung

Verschiedene Salze sind im Harn in weit höherer Konzentration gelöst, als es in wässriger Lösung möglich wäre. Man könnte den Harn demnach als übersättigt ansehen. MEYER (1929; 91) hat jedoch darauf hingewiesen, daß die

Löslichkeit eines Stoffes in reinem Wasser von derjenigen einer Salzlösung völlig verschieden sein kann. Man muß erst den Fremdioneneinfluß auf die Löslichkeit eines Stoffes kennen (sogenannte Salzwirkung), bevor man von einer Übersättigung sprechen darf.

Der Sättigungsgrad der am häufigsten sedimentbildenden Elektrolyte im Harn hängt weitgehend von der Wasserstoffionenkonzentration ab; kann demnach auch bei gleichbleibender Konzentration sehr unterschiedlich sein. Der Grad der Übersättigung bei einzelnen Wasserstoffionenkonzentrationen ergibt sich aus dem Verhältnis von Ionenprodukt und Löslichkeitsprodukt, wobei das Löslichkeitsprodukt das Ionenprodukt über dem Niederschlag des Salzes ist.

Das Löslichkeitsprodukt der Harnsäure im Normalharn beträgt $10^{-8,6}$. Der Normalharn ist bei pH unter 6 mit Harnsäure übersättigt, bei pH über 6 ungesättigt. Also zum Beispiel ist der Sättigungsgrad bei pH 5=4,3, bei pH 7 = 0,1; das heißt, bei pH 5 ist der Harn 4,3-fach mit Harnsäure übersättigt (91).

Kommt Harnsäure im sonst normalen Harn mit pH 5 in maximaler Konzentration vor, so ist der Sättigungsgrad 13,5. Für das Mononatriumurat fand MEYER (91), daß das Ionenprodukt bei pH 6,9 am größten ist.

Nach HAMMARSTEN (1938; 51) und KOHLER (1919; 70) enthält der Harn drei- bis fünfmal soviel Harnsäure und Urate, als man auf Grund ihrer Löslichkeit in Salzlösungen mit dem dem Harn entsprechenden Elektrolytgehalt erwarten könnte. Durch eine saure Harnreaktion werden die Lösungsbedingungen ungünstiger. Etwa die Hälfte des durch die Niere ausgeschiedenen Mononatriumurates wird durch die Harnacidität zu Harnsäure.

Die Löslichkeit der Harnsäure beträgt jedoch nur etwa 1/20 der des Natriumurates. Deshalb ist der Harn als eine übersättigte Harnsäure- und Uratlösung anzusehen.

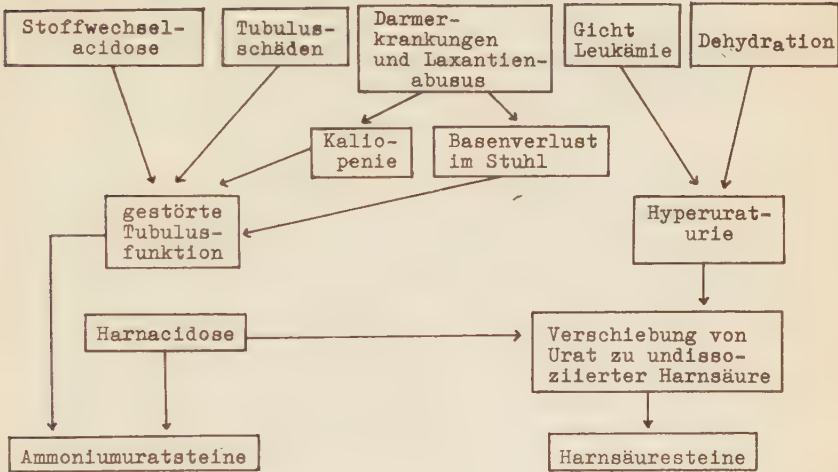
Bei zunehmender Acidität wird nach dem Massenwirkungsgesetz in erhöhtem Maße aus Mononatriumurat undissoziierte Harnsäure frei. Bei einem pH von 5 liegt bereits zu 90 % freie Harnsäure und nur noch 10 % Urat vor (KOLLWITZ 74). Nach KOHLER (1919; 70) fällt freie Harnsäure aus übersättigten Lösungen jedoch erheblich leichter aus als Mononatriumurat (wegen der ca. 20 mal schlechteren Löslichkeit).

Der Urin-pH bei Harnsäuresteinpatienten liegt etwa um 5. So wird es klar, warum es bei diesen Patienten in der Regel nur zur Bildung von Nierensteinen aus reiner Harnsäure und nicht aus Urat kommt.

Die überraschenden Ergebnisse der kristallographischen Untersuchungen, wonach Harnsäuresteine in den oberen Harnwegen die Regel, Uratsteine die Ausnahme darstellen, werden hiermit eindeutig erklärt (KOLLWITZ 74).

V Ätiologie und Pathogenese der Harnsäuresteine

KOLLWITZ (74) gibt ein übersichtliches Schema zur Pathogenese der Harnsäuresteinbildung. Die einzelnen Punkte werden im Verlauf der Ausführungen näher besprochen.



1) Das idiopathische Harnsäuresteinleiden

ATSMON et al. (7) unterscheiden zwei ätiologisch verschiedene Harnsäuresteine. Bei den einen liegen spezifische Krankheiten zugrunde; die anderen werden als "idiopathische" Harnsäuresteine bezeichnet, nachdem keine Grundkrankheit festgestellt werden kann, die zur Harnsäuresteinbildung Anlaß geben könnte. Die Mehrzahl der Patienten dieser Autoren wurden als idiopathische Harnsäuresteinranke klassifiziert. Von 150 Harnsäuresteinpatienten waren bei 101 weder erhöhte Harnsäureserumwerte noch andere Grundkrankheiten nachgewiesen

worden. ATSMON et al. und COTTET (25) sind der Ansicht, daß bei der Mehrzahl der idiopathischen Harnsäurestein-kranken weder eine erhöhte Harnsäureausscheidung im Urin noch eine Hyperuricämie festgestellt werden kann. Selbst bei Gichtpatienten mit Harnsäuresteinen ist nicht immer eine erhöhte Harnsäureausscheidung im Urin zu finden.

Zur Erklärung des idiopathischen Harnsäuresteinleidens wird von diesen Autoren ein saurer Urin als ein ätiologischer Faktor in den Vordergrund gestellt. (Die Gründe hierfür werden in den Punkten IV 3)C und V 5) dargelegt). Die Bedeutung von genetischen Faktoren bei der Harnsäuresteinbildung wurde von ATSMON et al. betont (siehe Punkt V 6)C).

2) Harnsäuresteine bei Krankheitszuständen mit vermehrter Ausscheidung von Mononatriumurat im Urin

Verschiedene Krankheiten bewirken einen erhöhten Nucleinsäureumsatz, der zu einer Überproduktion und zu einer vermehrten Ausscheidung von Mononatriumurat führt. Bei zunehmender Acidität wird nach dem Massenwirkungsgesetz in erhöhtem Maße aus Mononatriumurat undissoziierte Harnsäure frei (93). Infolge der schlechteren Löslichkeit der freien Harnsäure kann es zur Bildung von Harnsäuresteinen kommen.

HENNEMAN und BECKER (53) untersuchten 274 Leukämiekranken, wovon 2,5 % Harnsäuresteinträger waren. WEISBERGER (zitiert nach KRITZLER 76) berichtet von 4,7 % Harnsäuresteinpatienten bei Leukämiekranken, dagegen waren nur 0,07 % Patienten mit Harnsäuresteinen im allgemeinen Krankengut der Klinik. ATSMON et al. (8) und MARRA (85) weisen auf die Gefahr der Anurie durch Blockade der ableitenden Wege mit Harnsäuresteinen oder Harnsäuregriß bei der Chemotherapie oder Bestrahlung von Leukämien oder Sarkomen hin.

EISEN und SEEGMILLER (35) haben die Beziehung zwischen Psoriasis und Hyperuricämie untersucht. Sie fanden bei 30

bis 40 % (19 von 38 Psoriatikern) der Psoriasispatienten eine Hyperuricämie. Analog wie bei den oben erwähnten Krankheiten ist es möglich, daß der erhöhte Harnsäurewert des Serums bei Psoriasis von einem vermehrten Nucleinsäureumsatz herrührt. Dieser soll aus der bei Psoriasis beobachteten Beschleunigung der epidermalen Wucherung zu erklären sein.

Alle Medikamente, die zu einer erhöhten Ausscheidung von Harnsäure im Urin führen, können zur Harnsäuresteinbildung Anlaß geben. Die meisten urikosurischen Medikamente verursachen jedoch eine Harnsäureretention, wenn sie in geringen Dosen verabfolgt werden (siehe Punkt IV 3)Bc).

3) Über den Einfluß der erhöhten Harnsäureausscheidung im Urin (Hyperuricurie) und der erhöhten Harnsäurekonzentration im Urin bei der Bildung von Harnsäuresteinen

Die Ansicht, daß das Harnsäuresteinleiden durch eine erhöhte Harnsäureausscheidung im Urin (= Hyperuricurie) hervorgerufen wird, wurde von verschiedenen Autoren verneint. Sie verdient aber besondere Beachtung, da bekannt ist, daß bei Patienten mit Hyperuricurie Harnsäuresteine häufiger vorkommen als bei der Durchschnittsbevölkerung (ATSMON et alii 7). Wenn nämlich die vermehrte Harnsäureausscheidung im Urin ein Hauptfaktor oder ein alleiniger Faktor bei der Harnsäuresteinbildung wäre, dann müßten alle Patienten mit Hyperuricurie letztenendes Harnsäuresteine bilden. ATSMON et alii fanden aber bei ihren anscheinend gesunden Vergleichspersonen einige sogenannte "Harnsäurehyperexkretoren", ohne daß eine Harnsäuresteinkrankheit vorlag.

Auch bei Patienten mit Leukämie oder Polycythämie kommt es zu einer erhöhten Harnsäureausscheidung im Urin. Bei diesen Patienten wird jedoch nur von einem Harnsäuresteinbefall zwischen 2,5 % (53) und 4,7 % (76) berichtet.

Ein weiteres Argument gegen die Hyperuricurie als ein Hauptfaktor bei der Harnsäuresteinbildung ist die Tatsache, daß die meisten Harnsäuresteinpatienten nicht vermehrt Harnsäure in den Urin abgeben. Bei FRANK et al. (39) hatten 80 % der 110 Harnsäuresteinpatienten ohne Gicht eine normale Harnsäureausscheidung im Urin. Eine Hyperuricurie ist möglicherweise und wahrscheinlich ein Faktor, der die Harnsäuresteinbildung vorantreibt, jedoch müssen zur Veranlassung der Steinbildung noch andere, zusätzliche Faktoren vorhanden sein.

Wenn bei gewissen Patienten die Hyperuricurie doch einen auslösenden Faktor bei der Harnsäuresteinbildung darstellt, muß die Ursache in der erhöhten Harnsäurekonzentration des Urins gesucht werden, wodurch die Löslichkeit der Harnsäure überschritten wird. Dieser Zustand tritt auf bei Dehydration, wie er bei starker Wasserabgabe durch Haut und Lungen beim Schwitzen sowie bei Diarrhoen beobachtet wird. Es kommt dann in der Folge zu einer Verschiebung von Urat zu undissoziierter Harnsäure und zur Harnsäuresteinbildung (KOLLWITZ 74). Andererseits fanden ATSMON et al. bei ihren Untersuchungen in den heißen Gebieten von Südisrael oft extrem hohe Harnsäurekonzentrationen im Urin bis zu Werten von 250 mg% bei vollkommen gesunden Personen. Die hohe Harnsäurekonzentration im Urin muß daher als ein die Steinbildung begünstigender Faktor betrachtet werden, ist jedoch nicht die primäre Ursache für die Harnsäuresteinbildung. Es ist jedoch verständlich, daß bei Personen mit einer Tendenz zur Harnsäuresteinbildung ein stark mit Harnsäure konzentrierter Urin zur Steinbildung führt.

Als Beweis für das Bestehen einer Tendenz zur Harnsäuresteinbildung wurde von HENNEMAN und BECKER 1955 (53) das relativ häufige und gleichzeitige Vorkommen von Gallensteinen bei Harnsäuresteinpatienten angeführt.

FRANK et al. (39) haben eine unter dem Durchschnitt liegende 24 h-Urinmenge besonders bei der Bevölkerungsgruppe in Israel festgestellt, die das höchste Steinvorkommen aufwies. Nach

diesen Autoren wird die Urinausscheidung von hauptsächlich folgenden Faktoren bestimmt, nämlich der Flüssigkeitsaufnahme, dem Klima und den Arbeitsbedingungen. Bei ihren Patienten wurde der extrarenale Flüssigkeitsverlust nicht durch adäquate Flüssigkeitsaufnahme ausgeglichen. Ein hochkonzentrierter Harn war die Folge; die Möglichkeit der Harnsäureausfällung bei vorhandener Harnsäuresteinbildungstendenz war gegeben. Ein derartiger auslösender Faktor (Diathese) muß bestehen, sonst könnte man sich nicht erklären, warum unter gleichen klimatischen und lebensmässigen Bedingungen 97 bis 99 % der Bevölkerung vom Steinleiden nicht befallen sind. Die israelische Arbeitsgruppe ist der Ansicht, daß nur "potentielle Steinbildner", wenn sie mit obigen Bedingungen von Klima und Arbeit zusammenkommen, Steine bilden. Diese Hypothese trifft auf jeden Fall für Israel zu, wo die europäischen Einwanderer anfänglich sehr unter Urolithiasis zu leiden hatten.

Am häufigsten scheinen Menschen am Harnsteinleiden zu erkranken, die in diesen tropischen bzw. subtropischen Landstrichen nicht beheimatet sind und bei ihrem Aufenthalt häusliche Kostgewohnheiten, vor allem hinsichtlich der Flüssigkeitszufuhr, beibehalten (BOSHAMER 18). Aus diesem Grunde waren die Soldaten des Afrika-Corps häufiger von Harnsteinen befallen als die Einheimischen (PIERACH 98).

MELICK und HENNEMAN (89) haben bei chronischer Diarrhoe eine vermehrte Harnsäuresteinbildung beobachtet. Ähnliche Beobachtungen machte BADENOCH (10): Bei 5 Fällen von Colitis ulcerosa traten Harnsäuresteine auf; 4 Patienten waren partiell oder total colonreseziert bzw. ileostomiert. Bei allen beobachteten Harnsäuresteinpatienten waren die Harnsäureserumwerte normal.

KOLLWITZ (74) konnte von 7 Harnsäuresteinträgern bei 5 einen langdauernden Gebrauch von Laxantien (vor allem Sennablätter) feststellen. Die Möglichkeit einer vermehrten

Harnsäureausscheidung nach diesen Medikamenten konnte KOLLWITZ nicht bestätigen. Die mehrere Stunden nach der Gabe des Laxans einsetzenden und anhaltenden wäßrigen Durchfälle führten zu einem deutlichen Rückgang der ausgeschiedenen Harnmenge. Ein an organischen und anorganischen Bestandteilen hochkonzentrierter Harn wird also produziert. Dabei ist die Möglichkeit der Harnsäureausfällung eher gegeben als bei einem nicht konzentrierten Urin. Außerdem kommt es infolge von Laxantienabusus zu einem Basenverlust im Stuhl und damit zu einer Harnacidose. Die Abnahme der Natrium- und Kaliumausscheidung im Harn wäre durch die erhöhte Alkaliausscheidung im Stuhl zu erklären.

4) Die essentielle, familiäre Hyperuricämie

Die Pathogenese der familiären Hyperuricämie ist noch umstritten. GOLDSMITH (45) beschreibt 3 mögliche Ursachen der Hyperuricämie:

1. Erhöhte Bildung der Harnsäure
2. "Abnormalität" in der Nierenausscheidung für Harnsäure
3. Verminderten Abbau der Harnsäure

Die Vermutung eines verminderten Abbaues der Harnsäure wurde von BUZARD, BISHOP und TALBOTT (24) widerlegt und wird heute daher kaum mehr diskutiert. Diese Autoren bewiesen mit radioaktiv-markierter Harnsäure, daß bei Patienten mit Gicht, also mit familiärer Hyperuricämie, kein verminderter Harnsäureabbau vorhanden ist.

Die beiden ersten Ansichten (Punkt 1. und 2.) wurden heftig diskutiert. Die Mehrzahl der Autoren (THANNHAUSER 116; BRØCHNER-MORTENSEN 20; NUGENT und TYLER 97; YÜ et alii 123; ZÖLLNER 124; DUNCAN und DIXON 32) neigen heute allerdings dazu, der "Abnormalität" der Harnsäureausscheidung durch die Nieren im Verlauf der familiären Hyperuricämie besondere Bedeutung zuzumessen.

A Die Überproduktion von Harnsäure als Ursache der familiären Hyperuricämie

Die Theorie der Überproduktion von Harnsäure wird vor allem von GUTMAN (47) verfochten. Aus einer 1962 erschienenen Veröffentlichung (GUTMAN et alii 49) kann man entnehmen, daß bei Gichtpatienten der Einbau des radioaktiv-markierten Purinvorläufers Glycin in die Harnsäure stark vermehrt ist. Nach ZÖLLNER (124) trifft aber nur bei einem kleinen Teil der Gichtkranken der vermehrte Einbau zu. Es bleibt jedoch noch unklar, warum bei diesen Gichtkranken die frühzeitige vermehrte Bildung von markierter Harnsäure erfolgte. Nach GUTMAN (47) haben die angeborenen Stoffwechselkrankheiten im allgemeinen einen Defekt in der Protein-Biosynthese; dieser drückt sich bei der Hyperuricämie in einem vermehrten Abbau von Nucleinsäuren aus mit Überproduktion von Purinen einschließlich der Harnsäure.

"Wahrscheinlich scheiden als Ergebnis einer besonders erhöhten Biosynthese ungefähr 30 % der Gichtkranken unnormale große Uratmengen im Urin aus: sogenannte Hypersekretores. Selbst bei purin- und proteinfreier Kost ist dies zu beobachten. Es besteht also kein Mangel an tubulärer Rückresorption bei der Gicht."

Auch bei der Harnsäuresteinbildung könne man in der Niere keinen Faktor finden, der zur Steinbildung beiträgt; außer, es liegt eine sekundäre Nierenkrankheit vor, die zur Ablagerung von Harnsäure Anlaß geben könnte. Der durch den "Uricaseverlust" ohnehin schon strapazierte Harnsäureausscheidungsmechanismus der Niere wird bei excessiver Bildung von Harnsäure nach größeren Belastungen unterworfen. Bei Niereninsuffizienz kommt es zur Uratretention und Ablagerung von Tophi. Wenn andererseits die Nierenausscheidung zu kräftig ist, kann das zu Harnsäuresteinen führen. (GUTMAN 1960; 47)

ZÖLLNER (124) ist der Ansicht, daß die bei manchen Gichtkranken beobachtete vermehrte Ausscheidung von Harnsäure

nicht als eine Folge der vermehrten Bildung, sondern wahrscheinlich die Folge einer Mobilisierung abgelagerter Harnsäure ist.

DUNCAN und DIXON (32) sind ebenfalls Anhänger der Überproduktionstheorie als Ursache der familiären Hyperuricämie. Die Ursache der Überproduktion von Harnsäure ist nach ihrer Meinung jedoch eine Beschleunigung des Nucleinsäure- und Purinstoffwechsels; außerdem nehmen sie an, daß der Körper in der Lage ist, durch direkte Synthese von einfachen - Kohlenstoff und Stickstoff enthaltende Verbindungen Harnsäure zu synthetisieren.

Ähnliche Ansichten haben BENEDICT et alii (11). Sie nehmen an, daß sowohl intermediäre Glutamine als auch Glycin aus der Nahrung bei Gichtkranken schneller zu Harnsäure synthetisiert werden als beim Gesunden.

B Die Abnormalität in der Nierenausscheidung für Harnsäure als Ursache der Hyperuricämie

Die Ansicht, daß bei der familiären Hyperuricämie ein renaler Ausscheidungsdefekt zugrunde liegt, wurde vor allem von THANNHAUSER in diesem Jahrhundert vertreten (1956; 116). Er konnte beweisen, daß bei der Gicht keine vermehrte Nucleotidsynthese stattfindet und deshalb auch keine vermehrte Purin- bzw. Harnsäuresynthese vorliegen kann. Ebenso bezweifelt THANNHAUSER die de-novo-Harnsäuresynthese aus Endprodukten des Stoffwechsels (NH_3 , CO_2) sowie aus Glycin (siehe Punkt III): "Die Annahme einer vermehrten Harnsäurebildung schließt die Annahme einer vermehrten Bildung von Hypoxanthinribotid ein, das durch Nucleosidasen zu Hypoxanthin abgebaut und zu Harnsäure oxydiert wird. Die vermehrte Bildung von Hypoxanthin setzt also eine vermehrte Nucleotidbildung voraus, die sich in

einer Vermehrung der Nucleotide des Serums bemerkbar machen würde."

THANNHAUSER hat bei der Gicht keine solche Erhöhung gefunden, jedoch eine Hyperuricämie. Außerdem hat er eine verminderte Uricolyse im menschlichen Organismus ausgeschlossen. Durch intravenöse Injektion von Harnsäurevorläufern, das heißt Nucleosiden, fand er im Harn äquivalente Mengen von Harnsäure. Nach Ansicht von THANNHAUSER bewies diese Tatsache, daß im menschlichen Organismus kein Ferment (Uricase) wirksam ist, das - ähnlich wie zum Beispiel bei den Vögeln - Harnsäure weiter abbaut.

Nachdem also eine verminderte Uricolyse und vermehrte Harnsäuresynthese als ätiologischer Faktor der familiären Hyperuricämie nicht in Frage kommen, nimmt THANNHAUSER (116) eine vermehrte tubuläre Rückresorption für Harnsäure an. Er begründet dies wie folgt: "Die Serumharnsäurewerte sind erfahrungsgemäß bei Gicht hoch. Da aber bekanntlich der Primärharn dieselben Salzkonzentrationen, also auch dieselbe Harnsäurekonzentration aufweist wie das Serum, muß folglich in den Tubulusabschnitten eine starke Rückresorption wirken. Im Urin werden nämlich selten mehr als 60 mg% Harnsäure beobachtet (normal 40 bis 120 mg%). Der Mechanismus der Rückresorption ist vermutlich ein enzymatischer Vorgang" (116).

THANNHAUSER kommt also zu dem Schluß, daß die tubuläre Rückresorption bei Gichtkranken so stark ist, daß die Hyperuricämie zum Dauerzustand wird und Urate im Gewebe ausfallen.

BRØCHNER-MORTENSEN (1941; 20) und neuerdings NUGENT und TYLER (1959; 97) haben beobachtet, daß eine Purinbelastung bei Normalpersonen zu einem starken Anstieg der Harnsäure-Clearance führt. Bei Gichtkranken bleibt dieser Anstieg aus. NUGENT und TYLER (1959; 97) haben den Normalpersonen oral Ribonucleinsäuren - also Harnsäurevorläufer - solange gegeben, bis ihre Harnsäureserumwerte denen der Gichtkranken

entsprachen. Das Ergebnis war eine geringere Rückresorption der gefilterten Harnsäure bei Normalpersonen als bei Gichtkranken. "Also hatten die Gesunden eine höhere Harnsäure-Clearance und damit eine höhere Harnsäureausscheidung."

In einer 1964 erschienenen Arbeit von NUGENT et alii (95) wurden wiederum Gichtkranke gesunden Vergleichspersonen gegenübergestellt. Der Harnsäurespiegel der Gesunden war durch monatelange purinreiche Kost erhöht worden. Bei hyperuricämischen Gichtkranken fanden sie eine geringere Harnsäureausscheidung. Eine plötzliche Harnsäurebelastung mit RNS wurde von den Gichtkranken nicht so schnell (durch die Nieren) ausgeschieden wie von gesunden Vergleichspersonen. Bei letzteren ist also die Ausscheidung durch den Urin und die Harnsäure-Clearance bei gleicher Glomerulusfiltration höher als bei Gichtkranken mit purinarmer Kost.

Diese Beobachtungen des spezifischen Defektes der Harnsäureausscheidung bei Gichtkranken veranlaßten YÜ et alii (123), zwei Einwände gegen diese Interpretation vorzubringen. Der erste ist methodischer Art: "Während bei Gichtkranken der Harnsäureanfall im Blut nur durch de-novo-Synthese beeinflußt wird, werden Normalpersonen plötzlicher Harnsäurebelastung unterworfen." Die Autoren (123) gaben daher sowohl Normalpersonen als auch Gichtkranken oral RNS oder intravenös Harnsäure und fanden keinen Unterschied in der Ausscheidung.

Der zweite Einwand richtet sich gegen die Interpretation. Der spezifische Defekt der Harnsäureausscheidung wird abgeleitet aus einem nicht proportionalen Anstieg der Harnsäure-Clearance und der Harnsäureausscheidung im Urin. Diese Annahme ist nur richtig, wenn man eine Harnsäureausscheidung durch Filtration und Rückresorption unterstellt. Nicht aber, wie NUGENT et al. (95) annehmen, wenn die Harnsäureausscheidung - besonders bei exogener Belastung - allein über eine Sekretion bei völliger Rückresorption der filtrierten Harnsäure erfolgt.

ZÖLLNER (124) vertritt die Ansicht, daß der Gesunde eine größere Fähigkeit aufweist als der Gichtkranke, Harnsäure in die Niere durch Sekretion auszuscheiden. Das heißt, die Ursache der Hyperuricämie wäre nicht die Folge der vermehrten Rückresorption, sondern wahrscheinlich die Folge einer verminderten Fähigkeit zur Harnsäuresekretion. Bei der familiären Hyperuricämie wäre also eine Einschränkung der Fähigkeit zur Harnsäuresekretion zu suchen.

Die tubuläre Sekretion größerer Moleküle wurde von HEIDENHAIN als ersten publiziert. Bei der familiären Hyperuricämie soll nach NUGENT und TYLER (97) sowie nach ZÖLLNER (124) eine verminderte Fähigkeit zur tubulären Sekretion vorliegen. Die Theorie von CUSHNY (England) und RICHARDSON (USA), welche als erste die Ansicht vertraten, daß die Niere alle gelösten Substanzen glomerulär filtriert und dann in den Tubuli selektiv rückresorbiert, wird von NUGENT et alii und ZÖLLNER abgelehnt.

Als Beweis für einen spezifischen Defekt im Ausscheidungsmechanismus für Harnsäure bei Gicht könnte noch gewertet werden, daß einige Autoren in 80 bis 100 % der Gichtpatienten post mortem einen Nierenschaden feststellen konnten (GARROD 1876; SCHNITKER und RICHTER 1936; BROWN und MALLORY 1950; MODERN und MEISTER 1952; FINEBERG und ALTSCHUL 1956; SOKOLOFF 1957; zitiert nach DUNCAN und DIXON 32). Dabei waren die renalen Läsionen sehr verschieden. Nicht nur Uratablagerungen und Uratsteine sondern auch tubuläre Verschlüsse durch Urate mit Verflachung und Nekrose der Tubulusepithelien, interstitielle Uratablagerungen und Tophi in den Nierenpyramiden und Uratinfarkte wurden beobachtet.

Eine völlig neue Erklärung für die Hyperuricämie bzw. Gichtpathogenese geben GUTMAN et al. (49) in einer Veröffentlichung von 1962. Sie behaupten darin, daß die Hyperuricämie durch einen Defekt im Glutaminstoffwechsel entsteht. 6 Gichtkranken

und 4 Kontrollpersonen wurde oral N^{15} -Glycin gegeben. Es wurde quantitativ die N^{15} -markierte Harnsäure im Urin, die Verteilung der N^{15} -Atome im Harnsäuremolekül sowie N^{15} -Ammoniak im Urin bestimmt. Es ergab sich, daß Gichtkranke eine vermehrte N^{15} -Harnsäureausscheidung und eine geringere Menge N^{15} -Ammoniak im Urin hatten.

Diese Forscher erklären ihre Ergebnisse folgendermaßen:

"Eine gesteigerte N^{15} -Harnsäureausscheidung bedeutet vermehrte Purinsynthese. Dabei bewies eine besondere Markierung der von N-haltigen Gruppen des Glutamins (Glutamin war aus Glutaminsäure und N^{15} -Glycin entstanden) herrührenden N-Atome 3 und 9, daß der erste Schritt der Purinneogenese, die Reaktion zwischen Glutamin N und 5-Phosphorribosylpyrophosphat gesteigert war. Offensichtlich stand dem Gichtkranken vermehrt Glutamin zur Verfügung. Die Ursache ist eine mangelhafte renale Desaminierung dieses Stoffes bei saurem Harn mit nachfolgender Verminderung der N^{15} -Ammoniakausscheidung. Die eigentliche Hyperuricämieursache ließ sich somit auf einen Defekt renaler Glutaminasen zurückführen."

C Über die Häufigkeit von Harnsäuresteinen bei der Hyperuricämie und bei der Gicht

Gichtpatienten haben einen hohen Harnsäureserumspiegel, eine sogenannte Hyperuricämie. Von 8 Gichtpatienten ohne Harnsäuresteine war der Durchschnittswert der Serumharnsäure bei 7,4 mg%; bei 60 gesunden Vergleichspersonen wurde dieser mit 4,3 mg% angegeben (ATSMON et al. 7).

Untersucht man die Familienmitglieder von Gichtkranken, so findet man nicht nur eine Häufung des Harnsäuresteinleidens, sondern auch einen großen Prozentsatz von Hyperuricämie, ohne daß sich jemals eine Gicht manifestiert hat (ZÖLLNER 124, 125).

Auf Grund dieser Tatsachen kommt ZÖLLNER zu der Ansicht, daß die familiäre Hyperuricämie als eine erbliche Stoffwechselanomalie zu betrachten ist. Die Gicht und die bei der familiären Hyperuricämie auftretenden Harnsäuresteine würden nur Manifestationen dieses Grundübels sein.

Seit sich herausgestellt hat, daß Harnsäuresteine bei Gichtpatienten viel häufiger vorkommen als bei der Durchschnittsbevölkerung, ist zu erwarten, daß bei allen Statistiken über Harnsäuresteinpatienten auch zu einem gewissen Prozentsatz Gichtpatienten beteiligt sind.

Bei ATSMON et alii (7) waren von 213 Harnsäuresteinpatienten 25,8 % von arthrititis urica befallen. MELICK und HENNEMAN (89) fanden bei 22,4 %, ARMSTRONG und GREENE (4) bei 27,4 %, SHERWOOD und BOYCE (zitiert nach ATSMON 7) bei 10 % und COTTET und VITTU (27) bei 11 % der Harnsäuresteinpatienten eine Gicht. Andererseits beobachtete BADENOCH (10) bei keinem seiner 21 Harnsäuresteinpatienten eine Gicht.

Die Möglichkeit, bei einem Harnsäuresteinpatienten auch eine Gichtanamnese vorzufinden, hängt nicht nur davon ab, ob diese zwei Krankheiten bei dem Patienten gemeinsam vorkommen, sondern auch von der chronologischen Reihenfolge, in der die Krankheiten auftreten.

So hat zum Beispiel TALBOTT (115) bei seinen Untersuchungen festgestellt, daß die arthrititis urica generell der Manifestation des Harnsäuresteinleidens vorausgeht (191 Gichtpatienten : 16,8 % Urolithiasis).

ZÖLLNER (125) berichtet von 60 Gichtpatienten mit Nierensteinanamnese. Bei 34 Patienten war die erste Steinkolik nach dem ersten klinischen Auftreten der Gicht.

COTTET und VITTU (27) stellten das Gegenteil fest. Sie beobachteten, daß die Urolithiasis meistens vor der Arthritis in Erscheinung trat. Auch ATSMON et alii (7) neigen zu letzterer Ansicht. Von ihren 55 Harnsäuresteinpatienten mit Gicht

ging die Gichtmanifestation der Urolithiasis nur in 34,5 % der Fälle voraus.

Nachdem also das Harnsäuresteinleiden der Gichtmanifestation vorausgehen kann, soll eine negative Gichtanamnese bei Harnsäuresteinpatienten noch kein Anlaß sein, den Patienten als einen "idiopathischen Harnsäuresteinträger" einzustufen. Auch sollte eine Statistik, die sich mit dem gemeinsamen Vorkommen von diesen beiden Krankheiten befaßt, mit Vorsicht beurteilt werden. Es ist nämlich wahrscheinlich, daß sich die Gichthäufigkeit bei Harnsäuresteinträgern mit fortschreitendem Alter wesentlich ändert.

Bei 12 von 55 Patienten mit beiden Krankheiten ging der Steinbefall der Gicht um mehr als 10 Jahre voraus bei 1 Patienten sogar um 39 Jahre (ATSMON et al. 7).

Wenn man von diesen Gesichtspunkten ausgeht, erhebt sich die Frage, ob das "idiopathische Harnsäuresteinleiden" die richtige Diagnose ist bei einem Patienten, der weder selbst an Gicht leidet noch eine derartige Familienanamnese aufzuweisen hat und dessen Harnsäureserumwert nicht erhöht ist; nachdem die Gicht erst nach vielen Jahren klinisch in Erscheinung treten kann (siehe Punkt V 1).

5) Die Beziehung zwischen erhöhter Wasserstoffionenkonzentration im Harn und der Harnsäuresteinbildung

COTTET (25) bezeichnet den Harnsäurestein als "den klassischen sauren Stein". Er verglich den 24 h-Urin von 19 gesunden Vergleichspersonen mit 19 körperlich gleichartig beschaffenen Personen, die aber Harnsäuresteinträger waren. Der Mittelwert der pH-Werte des 24 h-Urins der 19 Vergleichspersonen war bei 6, während jener der 19 Harnsäuresteinpatienten 5,5 betrug. Nach COTTET kann die 24 h-pH-Messung des Urins auch als Diagnostikum bei Steinpatienten verwendet werden. Eine solche Messung unter normalen Bedingungen

schließt bei einem Urin-pH von über 6,2 einen Harnsäurestein aus.

ELLIOT et alii (37) haben versucht, den normalen Urin-pH festzulegen. Bei 251 Urinproben aus gesunden Nieren fanden sie einen mittleren Urin-pH von 5,85 bei einer Streubreite von 4,78 bis 7,41. Männer haben einen Durchschnitts-pH von 5,98, Frauen von 5,72. Nachts nimmt die Urinmenge und der Urin-pH ab.

Die meisten Autoren sind sich einig darüber, daß ein saurer Urin, also ein Urin mit einem niedrigen pH-Wert, die Harnsäuresteinbildung begünstigt, ja sogar einen der Hauptfaktoren bei der Harnsäuresteinpathogenese darstellt.

Eine Harnacidose bedingt eine Verschiebung von relativ gut löslichem Mononatriumurat zu undissoziierter Harnsäure, die infolge ihrer schlechten Löslichkeit ausfällt (siehe Punkt IV 3)C).

6) Über mögliche Ursachen der Acidität des Urins bei Harnsäuresteinpatienten

A Renal-tubulärer Defekt bei der Ammoniumbildung

HENNEMAN et alii (54, 55) sind mit vielen anderen Autoren der Ansicht, daß Harnsäuresteinpatienten zu einem niedrigen Urin-pH neigen, der oft Werte unter pH 5 erreicht. Nach diesen Autoren besteht die Ursache des niedrigen Urin-pHs in einem tubulären Defekt in der Ammoniumbildung. Sie fanden bei 4 Patienten mit idiopathischer Harnsäuresteinkrankheit eine relativ niedrige 24 h-Ammoniumausscheidung im Urin, die auch nach saurer Belastung nicht die Werte erreichte, die bei gesunden Vergleichspersonen gefunden wurden. Diese Autoren nehmen einen renalen Defekt in der Ammoniumbildung bei ihren Harnsäuresteinpatienten an, wobei Ammoniak, der wahrschein-

lich durch Diffusion in das Tubuluslumen abgegeben wird (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 78), sich nicht mit den Wasserstoffionen des Urins zu Ammonium verbindet ($\text{NH}_3 + \text{H}^+ = \text{NH}_4^+$). Es werden überschüssig H-Ionen in den Urin abgegeben, wodurch der Urin-pH sinkt.

Von 18 Harnsäuresteinpatienten wiesen 10 einen ungewöhnlich niedrigen Urincalziumspiegel (weniger als 60 mg/24 h) trotz normalem Serumcalciumspiegel auf. Die Autoren (HENNEMAN et al. 54) vermuten daher bei Harnsäuresteinpatienten eine renal-tubuläre Funktionsstörung, die einerseits zu verminderter Calciumausscheidung, andererseits zu einer verminderten Ammoniumbildung mit folgender Harnacidose führt.

HILTON et alii (56) haben gezeigt, daß ältere Personen bei längerer Zufuhr von Ammoniumchlorid eine verminderte Fähigkeit haben, den Blut-pH-Wert und die Kohlendioxydkonzentration des Blutes wieder auf Normalwerte einzustellen.

HENNEMAN et al. (55) nehmen daher an, daß eine verringerte Ammoniumausscheidung ein Merkmal des Alterns ist; sollte diese besonders betont sein, so könnte es zur Harnsäuresteinbildung kommen. Die Autoren kommen zu diesem Schluß, da ihre Harnsäuresteinpatienten bei diesen Untersuchungen alle zwischen 60 und 70 Jahre alt waren.

Die von HENNEMAN angeführten Vermutungen zur Entstehung der Harnacidose bei Harnsäuresteinpatienten treffen wahrscheinlich nur für ältere Harnsäuresteinpatienten zu, denn ATSMON et al. (7) fanden bei ihren Untersuchungen an jungen Harnsäuresteinpatienten keine derartige Veränderung der Ammoniumausscheidung.

Im Gegensatz zu HENNEMAN berichtet KOLLWITZ (74) von einer erhöhten Ausscheidung von Ammoniak im Harn bei manchen Harnsäuresteinpatienten, die zu einer Übersättigung des Harnes an Ammoniumurat und zur Bildung von Ammoniumuratsteinen führt. Die relative Vermehrung der Ammoniakausscheidung bei diesen

Patienten erklärt KOLLWITZ folgendermaßen: "Ammoniak entsteht in den Epithelzellen der Sammelrohre aus Glutamin durch das Ferment Glutaminase. Bei der Sekretion in das Tubuluslumen verbindet er sich mit H-Ionen zu Ammoniumionen und bewirkt dadurch eine Abnahme der H-Ionenkonzentration. Ammoniak diffundiert aber umso leichter in den Tubulusharn hinein, je saurer die aktuelle Reaktion des Harnes ist."

B Kaliummangelzustände des Organismus zur Erklärung der Harnacidose bei Harnsäuresteinpatienten

KOLLWITZ (74) fand bei seinen Harnsäuresteinpatienten eine Hypokaliämie, verbunden mit einer verminderten Kaliumausscheidung im Harn. Nach KOLLWITZ führt ein Kaliummangel im Organismus zu einer extrazellulären Alkalose. Dabei treten H-Ionen vom extrazellulären in den intrazellulären Raum über. Es kommt zu einem Absinken des intrazellulären pH. Dies hat eine vermehrte Rückresorption von Bicarbonationen durch die Tubuluszelle zur Folge. Der Harn wird also saurer. Weiter ist von Bedeutung, daß der Austausch von H-Ionen in der Tubuluszelle gegen Natriumionen im Harn, der in den distalen Tubulusabschnitten vor sich geht, durch Kaliumionen beeinflusst wird: Die Kaliumionen konkurrieren mit den H-Ionen in diesem Austauschvorgang. Sind nun wegen einer Kaliopenie weniger Kaliumionen im distalen Tubulus zum Austausch mit Natriumionen im Harn vorhanden, so erfolgt in verstärktem Maße eine Abgabe von H-Ionen aus den Tubuluszellen in den Harn. Auf diese Weise erscheinen mehr H-Ionen im Harn, der Harn wird also saurer (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 78). Da aber die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure im sauren Milieu wesentlich schlechter sind als in neutralem bzw. alkalischem Milieu, kann es zur Harnsäuresteinbildung kommen. Die Harnacidose bewirkt außerdem eine Verschiebung von relativ gut löslichem Mononatriumurat zu schlecht löslicher Harnsäure (siehe Punkt IV 3)C).

C Hereditäre Faktoren des Harnsäuresteinleidens beziehungsweise der Harnacidose

ATSMON et alii (7, 29) versuchten Beweise für einen hereditären Faktor bei der Harnsäuresteinkrankheit zu finden. Drei große Familien (insgesamt 214 Mitglieder), bei denen das Harnsäuresteinleiden besonders gehäuft vorkam, wurden untersucht und befragt. 28 % der Familienmitglieder waren nierensteinkrank; wenn man nur die über 18-jährigen zur Statistik heranzog, so erhöhte sich der Prozentsatz auf 41. Von 17 Patienten konnten Steine bekommen und untersucht werden: 9 waren reine Harnsäuresteine, 6 Harnsäuresteine mit Calciumsalzen gemischt. Das heißt, bei den Patienten mit analysierten Steinen hatten 88 % reine oder gemischte Harnsäuresteine.

Die Harnsäurewerte im Serum waren weder bei den Patienten mit Nierensteinen - einschließlich jener mit nachgewiesenen Harnsäuresteinen - noch bei den gesunden Mitgliedern der Familien stark erhöht (2,3 bis 6,4 mg%).

Die 24 h-Harnsäureausscheidung im Urin war nur bei einem Mitglied der drei Familien über den Normalwert erhöht. Der Normalwert wird nach einer Untersuchung von 85 anderen gesunden Personen mit 158 bis 1278 mg/24 h, Mittelwert 585 mg, angegeben.

Urin-pH-Messungen wurden nur bei einer Familie vorgenommen. Von 7 Harnsäuresteinpatienten aus dieser Familie waren die niedrigsten Urin-pH-Werte der Morgenurine 4,9 bis 5,1. Bei 6 gesunden Mitgliedern waren diese pH-Werte 4,8 bis 5,5.

Die Erscheinung, daß in mehreren aufeinanderfolgenden Generationen Mitglieder dieser Familien vom Harnsäuresteinleiden befallen waren, und daß dieser Zustand sich von Vater und Mutter auf Kinder beiderlei Geschlechtes fortsetzte, zeigt einen autosomal dominanten Vererbungsmodus an (ATSMON et al. 7). Das Gen, das für die Tendenz zur Harnsäuresteinbildung verantwortlich ist, muß unter den Juden Israels weit

verbreitet sein; nachdem ATSMON festgestellt hat, daß der Anteil der Harnsäuresteine an den Gesamtnierensteinen in Israel 39,5 % beträgt. Wie dieses Gen (oder diese Gene) sich auf das Harnsäuresteinleiden in ätiologischer Hinsicht auswirkt, ist bis jetzt noch nicht bekannt. Ob die genetische Abnormalität über einen Defekt der tubulären Ammoniumproduktion wirkt (Punkt V 6)A) - mit folgendem niedrigen Urin-pH - bedarf noch näherer Erforschung (ATSMON et al. 7).

VI

Klinische Daten über die Harnsäuresteine und Uratsteine

- 1) Die Häufigkeit der Harnsäuresteine in Bezug auf das allgemeine Nierensteinleiden und geographische Gesichtspunkte

Der prozentuale Anteil der Harnsäuresteine an dem allgemeinen Nierensteinleiden wird von den einzelnen Autoren sehr verschieden angegeben (siehe Tabelle I). Das höchste Vorkommen der Harnsäuresteine wird aus Israel berichtet: LAZEBNIK und KIMCHI 33,3 %; bei ATSMON et al. waren von den gesamten analysierten Nierensteinen 37,6 % Harnsäuresteine, der Anteil der Harnsäuresteinpatienten an den gesamten Nierensteinpatienten wird mit 39,5 % angegeben.

In den südlichen Gebieten der USA (NICHOLAS 3,6 %) in Finnland (SALLINEN 2,8 bis 3,6 %) und in Großbritannien (BADENOCH 2,9 %) kommen Harnsäuresteine weit weniger häufig vor. Deutschland und Zentraleuropa weisen wieder höhere Anteile an Harnsäuresteinen auf.

Für Deutschland gaben PEPER (96) 9,55 %, EBBINGHAUS und PRIEBER (127) sowie SCHMIDT und PLANZ (128) 12,8 %, MAY (87) 20 % und GÖTZE (44) 29,6 %; für Zentraleuropa COTTET (25) 18,8 %, ferner MATES und KRIZEK (86) 29,3 % Harnsäuresteine, bezogen auf das allgemeine Nierensteinleiden, an. Die Gründe für diese auffälligen Unterschiede des Harnsäuresteinvorkommens in der Welt sind unbekannt. ATSMON et al. nehmen jedoch an, daß die Ursachen in genetischen oder (und) in Umweltseinflüssen gesucht werden müssen.

T a b e l l e I

Autor:	Lit.Verz.	Prozent- satz der Harnsäure- steine:	Anzahl der Ge- samt- steine:	Anzahl d. Harn- säure- steine:	Gesamt- zahl d. Stein- Patienten:
HARRISON zit.n.	(10)	1,76	341	6	
HUGHES (1960)	(60)	1,8	287		
SALLINEN (1954-1956)	(109)	2,8	142	4	
BADENOCH (1960)	(10)	2,9		21	586
SALLINEN (1945-1958)	(109)	3,2	219	7	
SALLINEN (1918-1958)	(108)	3,6	474	17	
NICHOLAS (1961)	(94)	3,6	2500		
KORHONEN (1918-1934) z.n.	(109)	5,7	105	6	
PRIEN (1949)	(99)	5,8	1000	58	
PRIEN (1947)	(102)	6,1	600	37	
PEPER (1951-1958)	(96)	9,55			850
HENNEMAN (1962)	(55)	9,7		22	207
LONGER (1960)	(84)	11,0	1078		
SCHMIDT (1958-1964)	(128)	12,8		144	1121
GLOGGER (1938-1962)	(43)	13,49	884		
SUTER (1931) zit.n.	(120)	15,0	80	12	
ROSENTHAL (1959)	(104)	18,0	897		
COTET (1961)	(25)	18,8			17
MAY (1953)	(87)	20,0			
RANVALL (1885-1908) z.n.	(109)	20,6	63	13	
LOEPER (1955)	(83)	20,6	116		
NAKANO (1922)	(92)	23,3			85
MATES (1955)	(86)	29,3	1662	487	3300
GÖTZE (1963)	(44)	29,6		29	98
FRANK (1961)	(39)	30,0		150	500
ATSMON (1956-1959)	(9)	30,7	306	94	
LAZEBNIK (1958)	(80)	33,3			306
ATSMON (1963)	(7)	37,6	649		
ATSMON (1963)	(7)	39,5			544
ALKEN (1963)	(2)	40,0			

Lëgende zu Tabelle I

Tabelle I zeigt den prozentualen Anteil der Harnsäuresteine in Bezug auf die allgemeinen Nierensteine, wie er in der Literatur vorgefunden wurde. Die in Klammern angegebenen Jahreszahlen nach den Autoren weisen auf das Jahr der Veröffentlichung der Arbeiten hin. Einige Autoren erwähnten auch den Zeitraum, über den sich ihre Beobachtungen in Bezug auf Harnsäuresteine erstreckten.

2) Zusammensetzung der Harnsäuresteine

T a b e l l e II

Autor:	Lit.Verz.:	Land:	A	B	C	D
ARMSTRONG u. GREENE	(4)	USA	117		60	40
FRIEN u. PRONDEL	(102)	USA		37	81	19
FRIEN	(99)	USA		58	81	19
BOYCE u. KING	(19)	USA		38	44,7	55,3
LONGER u. ZINSSER	(84)	USA			100 (Urate)	
BADENOCH	(10)	Engl.	21		100	
LOEPER u. COTTET	(83)	Frankr.		24	87,6	12,4
COTTET	(25)	Frankr.		41	80,5	19,5
LAZEBNIK u. KIMCHI	(80)	Israel		102	36,3	63,7
ROSENTHAL u. LAUNER	(104)	Israel		161	75,8	24,2
ATSMON et al.	(7)	Israel	152		59,9	40,1
ATSMON et al.	(7)	Israel		244	42,6	57,4
NAKANO	(92)	Japan			100 (Urate)	
PEPER	(96)	Deutschl.			—100 (Urate)	

Legende zu Tabelle II

Zeichenerklärung: In Spalte A ist die Anzahl der untersuchten Harnsäuresteinpatienten, in Spalte B die Anzahl der analysierten Harnsäuresteine angegeben.

Die Spalten C und D enthalten die prozentuale Zusammensetzung der untersuchten Harnsäuresteine, wobei unterschieden wird zwischen Steinen aus reiner Harnsäure (Spalte C) und gemischten Harnsäuresteinen (Spalte D).

Tabelle II zeigt die relative Häufigkeit von reinen und gemischten Harnsäuresteinen, wie sie in der jüngsten Literatur angegeben wurden. Nach ATSMON et alii (7) enthalten die sogenannten gemischten

Harnsäuresteine außer Harnsäure einen mehr oder weniger großen Anteil von Calcium-Oxalat oder -Carbonat oder -Phosphat oder Ammonium-Magnesium-Phosphat. PRIEN und FRONDEL (102) haben beobachtet, daß bei den gemischten Harnsäuresteinen Apatit (phosphorsaurer Kalk) und Calcium-Oxalat-Monohydrat als die häufigsten Beimengungen vorkommen. Der Kern kann bisweilen auch aus diesen Substanzen bestehen. Schließlich kommt Apatit gelegentlich im Interstitium von grobkörnigen, porösen Harnsäuresteinen vor.

Die untersuchten Steine waren zum größten Teil bzw. ausschließlich Harnsäuresteine des oberen Harntraktes. Bei der Beurteilung der Tabelle muß festgestellt werden, daß der Prozentsatz der gemischten Steine unter den Harnsäuresteinen bei den verschiedenen Autoren und auch innerhalb der einzelnen Länder variiert. Bemerkenswert ist jedoch, daß die französischen und einige amerikanischen Autoren in ihrem Harnsäuresteinmaterial ca. 80 % reine Harnsäuresteine analysierten. Die israelischen Autoren ATSMON et al. sowie LAZEBNIK und KIMCHI liegen mit nur ca. 40 % reiner Harnsäuresteine um die Hälfte niedriger. Über die Ursache der verschiedenartigen prozentualen Verteilung von reinen und gemischten Harnsäuresteinen ist bisher nichts bekannt.

Die Ergebnisse der Autoren LONGER u. ZINSSER, NAKANO und PEPER, die bei ihren Untersuchungen Steine vorfanden, welche zu 100 % aus Uraten bestanden, erscheinen wenig glaubhaft. Die angewandten Bestimmungsmethoden werden von den Autoren nicht genannt.

Die von PRIEN u. FRONDEL (102), KOLLWITZ (74), GASSER et alii (41) und LAGERGREN (79) durchgeführten kristallographischen Untersuchungen haben nämlich ergeben, daß - im Gegensatz zur klassischen Auffassung - Harnsäuresteine in den oberen Harnwegen die Regel, Uratsteine die Ausnahme darstellen. Mit chemischen Untersuchungsmethoden (Purixid-Probe) waren beide Komponenten nicht zu differenzieren.

Die Ergebnisse der kristallographischen Steinanalysen konnten durch folgende Überlegungen bestätigt werden: Bei zunehmender Acidität des Urins wird nach dem Massenwirkungsgesetz in erhöhtem Maße aus Mononatriumurat (= Ausscheidungsform der Harnsäure durch die Niere) undissoziierte Harnsäure frei. Bei einem pH-Wert von 5 liegen bereits zu 90 % freie Harnsäure und nur noch zu 10 % Urat vor (KOLLWITZ 74). Harnsäure fällt aus übersättigten Lösungen jedoch erheblich leichter aus als Mononatriumurat. Da aber nach übereinstimmenden Angaben in der Literatur die pH-Werte im Harn der Harnsäuresteinpatienten etwa um 5 liegen, wird es klar, warum bei diesen Patienten es in der Regel nur zur Bildung von Nierensteinen aus reiner Harnsäure, und nicht aus Urat, kommt.

Nach KOLLWITZ (74) kommen Uratsteine nur unter besonderen Bedingungen vor. Die Voraussetzung ist eine gestörte Tubulusfunktion, die zu erhöhter Ausscheidung von Ammoniak führt (siehe Punkt V 6)A). Auf diese Weise kann es zur Bildung von Ammoniumuratsteinen kommen. Im Hinblick auf die Ergebnisse von LONGER u. ZINSSER, NAKANO und PEPER (100 % Uratsteine) erscheint es aber unwahrscheinlich, daß bei allen ihren Harnsäuresteinpatienten ein Mechanismus vorlag, wie ihn KOLLWITZ vertreten hat.

Es sind zwar Urate als Bestandteil der Harnsäuresteine beschrieben worden - Ammonium-, Natrium-, Kalium-, Magnesiumurat (zitiert nach PRIEN u. FRONDEL 102) - nach Ansicht von PRIEN u. FRONDEL sowie von JENSEN (zitiert nach PRIEN) kommen sie jedoch als Steinbestandteile viel seltener vor als man es auf Grund der chemischen Analysen annehmen möchte. Urate kommen aber häufig bei der Uraturie als unorganisiertes Urinsediment vor.

Bei keinem der in Tabelle II erwähnten Autoren werden die zur Anwendung gebrachten Methoden zur Bestimmung der Zusammensetzung der Harnsäuresteine genannt.

3) Die Beziehung zwischen Harnwegsinfektion und Harnsäuresteinbildung

BOSHAMER (18) und PRIEN (100) vertreten die Ansicht, daß man bei Harnsäuresteinpatienten gewöhnlich einen sterilen Urin vorfindet. Nach SCHMIDT u. PLANZ (128) bestand jedoch bei etwa 20 % ihrer Harnsäuresteinträger eine Infektion der ableitenden Harnwege. ATSMON et al. (7) gaben an, daß über die Hälfte ihrer Harnsäuresteinpatienten eine Harnwegsinfektion haben oder hatten. Bei 156 idiopathischen Harnsäuresteinpatienten in Israel lag in 60,2% der Fälle eine akute oder chronische Infektion der Harnwege vor. Der Anteil der weiblichen Harnsäuresteinkranken mit infiziertem Urin war mit 80 % (von 40 Harnsäuresteinpatientinnen) wesentlich höher als der der männlichen mit 53,5 % (von 116 Harnsäuresteinpatienten).

Von 55 Gichtpatienten mit Harnsäuresteinen hatten 56,5 % eine Harnwegsinfektion, während bei 23 Gichtpatienten ohne Harnsäuresteine nur in 17,4 % der Fälle eine solche Infektion nachzuweisen war. Nach ATSMON et al. (7) ist dieser deutliche prozentuale Unterschied ein Beweis dafür, daß Steine, in diesem Falle Harnsäuresteine, eine Harnwegsinfektion begünstigen.

Kommt es bei einem Harnsäuresteinpatienten zu einer Infektion der Harnwege, so beeinflußt diese den weiteren Verlauf der Krankheit ungünstig. Die Harnwegsinfektion führt nämlich zur Bildung von gemischten Harnsäuresteinen, hat auf die Steingröße einen Einfluß (die Steine werden im allgemeinen größer als bei sterilem Urin) und fördert die Entwicklung eines Nierenschadens (ATSMON et al. 7).

Die herkömmliche Ansicht war, daß reine Harnsäuresteine sich nur in einem sterilen Urin bilden können. Die gemischten Harnsäuresteine würden - außer Apatit- und Ammonium-Magnesium-Phosphatsteine - nur bei infiziertem Harn auftreten (BOSHAMER 18, PRIEN 100).

Wie die neuerdings angestellten Untersuchungen zeigen, kommen Steine aus reiner Harnsäure auch bei Harnwegsinfektionen

vor. So haben ATSMON et al. (7) von 34 % ihrer Harnsäuresteinpatienten berichtet, die an einer chronischen Harnweginfektion erkrankt waren (Pyelitis, Pyelocystitis). Unter den Patienten mit gemischten Harnsäuresteinen war der prozentuale Anteil (57,9 %) mit infiziertem Urin erheblich höher. Den höchsten Anteil bildeten mit 82 % jene Patienten, bei denen in den Steinen die Harnsäure mit Phosphaten gemischt war.

4) Die Lokalisation der Harnsäuresteine

SCHMIDT u. PLANZ (128) fanden in 38 % der Fälle (144 Harnsäuresteinpatienten, das entspricht 12,8 % der allgemeinen Nierensteinerkrankungen) ein beiderseitiges Vorkommen von Harnsäuresteinen. Bei einseitigem Steinbefall schien die linke Niere häufiger am Harnsteinleiden zu erkranken. Nach einer Statistik (1938 - 1962) aus der Urologischen Universitätsklinik München (JUNG 62) war das linke Nierenbecken mit Ureter nur in geringem Maße häufiger mit Harnsäuresteinen befallen als das rechte. Von 1741 Steinen aus dem rechten Nierenbecken waren 11,31 %, von 1720 Steinen aus dem linken Nierenbecken 11,80 % Harnsäuresteine. Ebenso fand man im linken Harnleiter (1308 Steine, davon 8,56 % Harnsäuresteine) häufiger Harnsäuresteine als im rechten (1151 Steine, 7,55 % Harnsäuresteine).

Harnleitersteine aus Harnsäure sind nach SCHMIDT u. PLANZ (128) deshalb seltener, da die Konkreme wegen ihrer glatten Oberfläche nach Eintritt in den Ureter meist abgangsfähig sind.

Die in den Tabellen I und II angeführten Autoren haben - soweit in den Veröffentlichungen Angaben über die Lokalisation der Harnsäuresteine gemacht wurden - fast ausschließlich die Harnsäuresteine in den oberen Harnwegen vorgefunden. MAY (87) und JUNG (62) sind der Ansicht, daß der Anteil

der Harnsäuresteine an den Blasensteinen besonders hoch ist. JUNG hat in einer Statistik von 1938 - 1962 insgesamt 7145 Steinfälle beschrieben, mit 1225 Blasensteinen, von denen 29,3 % aus Harnsäure bestanden. Bei keinem der übrigen Autoren sind Angaben über einen größeren Prozentsatz von Harnsäureblasensteinen vorhanden.

5) Aussehen und Struktur der Harnsäuresteine

Reine Harnsäuresteine haben im allgemeinen ein charakteristisches Aussehen und können oft ohne Zuhilfenahme von chemischen oder physikalischen Methoden erkannt werden. Sie sind glanzlos, in der Farbe gelb, braun oder rot; meist klein, von glatter Oberfläche und rund. Die Größe variiert von feinem Sand bis zur Größe eines Eies. Diese füllen das ganze Nierenbecken aus und werden als Ausgußsteine bezeichnet. Viele Harnsäuresteine sind weich und bröckelig und können zwischen den Fingern zerrieben werden.

Im Gegensatz zu anderen Nierensteinen neigen die Harnsäuresteine dazu, bei längerem Aufbewahren krümelig zu werden (ATSMON et al. 7). Während kleine Harnsäuresteine eine glatte, jedoch nicht polierte Oberfläche aufweisen und sich gewöhnlich bei einem Schnitt in der Farbtonung als homogen darstellen, zeigen größere Steine auf der Schnittfläche eine konzentrische Schichtordnung mit radiärer Streifung. Die Schichtordnung alterniert mit hell und dunkel; die dunklen Schichten sind vielleicht pigmentiert, beide jedoch aus reiner Harnsäure (PRIEN u. FRONDEL 102).

Die gemischten Harnsäuresteine, welche Calciumsalze enthalten, sind im allgemeinen größer als die reinen Harnsäuresteine. Sie sind nicht weich und bröckelig und haben äußerlich kein charakteristisches Aussehen. Sogar auf der Schnittfläche können die Calciumsalze und die Harnsäure so vermischt sein, daß sie makroskopisch nicht zu unterscheiden sind. Bei den meisten gemischten Harnsäuresteinen zeigt die

Schnittfläche jedoch einen oder mehrere rotgelbe Harnsäurekerne, die von weißen oder schmutziggrauen Lagen von Calciumsalzen umgeben sind. Einige wenige gemischte Harnsäuresteine scheinen aus zwei getrennten Teilen zu bestehen. Beide Teile, die reine Harnsäure und die Calciumsalze, zeigen einen deutlichen Farbunterschied (ATSMON et alii 7). Die Harnsäuresteine haben außer den anorganischen Bestandteilen auch noch organische, nämlich die Matrix. Sie macht nach BOYCE u. KING (19) ungefähr 2,2 bis 2,3 % des Trockengewichtes des Steines aus. Die Matrix von Nierensteinen ist von BOYCE u. KING (19), von GASSER et al. (41) und von DULCE (31) mit mikroskopischen, histochemischen und analytischen Methoden untersucht worden.

6) Die Verteilung der Harnsäuresteine bei Mann und Frau

T a b e l l e III

Autor:	Lit. Verz.:	Harnsäure- stein- Patienten:	Männer:	Frauen:	Männer Prozent- satz:	Frauen Prozent- satz:
ATSMON et al.(1960)(	9)	58	43	15	74	26
ATSMON et al.(1963)(	7)	213 + Gicht			77,5	22,5
ATSMON et al.(1963)(	7)	158 ohne Gicht			74,2	25,8
BADENOCH	(10)	21	20	1	95	5
COTTET (1961)	(25)	39	35	4	90	10
COTTET (1963)	(26)				87	13
COTTET u. VITTO	(27)	70	63	7	90	10
GUYONNE zitiert n.	(105)	16	13	3	82	18
HENNEMAN et al.	(55)	67	42	15	63	37
HUGHES et al.	(60)	5	3	2	60	40
JUNG	(62)	95	69	26	72,5	27,5
MATES u. KRIZEK	(86)	487	325	162	67	33
MELICK u. HENNEMAN	(89)	22 + Gicht	15	7	68	32
MELICK u. HENNEMAN	(89)	17 o.Gicht	10	7	59	41
PEPER	(96)	42	27	15	64	36
RUIZ-MORENO	(105)	60	59	1	98	2

Legende zu Tabelle III

Tabelle III zeigt das in der Literatur angegebene prozentuale Vorkommen von männlichen und weiblichen Harnsäuresteinpatienten. Die meisten Autoren geben einen 60 - 80 prozentigen Anteil der Männer am Harnsäuresteinleiden an. Die Aufteilung der Harnsäuresteinpatienten zwischen den beiden Geschlechtern entspricht im allgemeinen jener der übrigen Nierensteinpatienten. HUGHES et al. (60) haben von 2693 wahllosen Nierensteinen 1721 bei Männern und 972 bei Frauen festgestellt. Das heißt, 64 % aller Nierensteine entstammen Männern, der Rest entfällt auf die Frauen. Übersichtsweise kann man sagen, daß sowohl vom allgemeinen Nierensteinleiden wie auch vom Harnsäuresteinleiden zu zwei Drittel die Männer und zu einem Drittel die Frauen betroffen sind.

7) Die unterschiedliche Neigung zur Nierenstein- bzw. Harnsäuresteinbildung bei einigen Rassen und Völkern

Von vielen Autoren wird auf die verschiedenartige Verteilung der Nierensteine, und im besonderen der Harnsäuresteine, bei den einzelnen Rassen hingewiesen. So wird erwähnt, daß bei Negern Gicht und Nierensteine selten sind (MELICK u. HENNEMAN 89; BUTT u. HAUSER 23; WISE u. KARK 121). BUTT u. HAUSER haben dies auch in ausgesprochenen "Steingürteln" beobachtet. Harnuntersuchungen von Negern ergaben eine höhere kolloidale Aktivität gegenüber dem Urin von Weissen. Dies wäre eine Erklärung im Sinne der LICHTWITZ'schen Theorie der Schutzkolloide.

KEUTEL (65) untersuchte den Urin von Negern im Hinblick auf das Uromucoid, ein Harnkolloid, das er im Urin von Weissen immer vorfand. Bei 15 reinrassigen Negern aus USA und Zentralafrika konnte er im Harn immunelektrophoretisch kein Uromucoid nachweisen. Es sei noch zu klären, ob die Steinimmunität der Neger auf das Fehlen des Uromucoids zurückzuführen ist.

WISE u. KARK (121) bestreiten eine Immunität für das Nierensteinleiden bei den afrikanischen Negern. Sie geben als Erklärung an, daß amerikanische Neger, die doch selben Ursprungs sind, einen höheren Prozentsatz von Nierensteinen aufweisen.

STEUERMANN (114) untersuchte den Blutharnsäuregehalt von 428, anscheinend gesunden Filipinos auf Hawaii und von 75 Kontrollpersonen verschiedener Rassen. Der Harnsäuregehalt des Serums lag bei den eingeborenen Männern durchschnittlich bei 6,23 mg%, bei den Frauen bei 4,66 mg%. Die männlichen Kontrollpersonen wiesen einen Harnsäureserumwert von 5,207 mg%, die weiblichen 3,957 mg% im Durchschnitt auf. Für diese Erhöhung des Harnsäureserumspiegels - bei den Männern um 1 mg%, bei den Frauen um 0,7 mg% - kommen exogene Faktoren nicht in Betracht. Die Ernährung unterscheidet sich bei den verglichenen Gruppen nicht. Außerdem wurden vom Autor (114) bei den Filipinos prozentual mehr Gicht und allgemeine Nierensteine beobachtet als bei der übrigen Bevölkerung.

FRANK et al. (39) betonen, daß das Nierensteinleiden bei den Einwanderern nach Israel aus der westlichen Welt (Europa, Rußland, USA, Südamerika) dreimal höher ist als bei denen aus Nordafrika und dem mittleren Osten. Die Autoren ziehen einen spezifisch-ätiologischen Faktor bei der jüdischen Bevölkerung in Betracht, denn sie beobachteten das besonders hohe Vorkommen von über 30 % Harnsäuresteinen, bezogen auf das gesamte Steinvorkommen der israelischen Bevölkerung.

ROSENTHAL u. LAUNER (104) haben 897 Nierensteine untersucht, die von Juden im Tel-Aviv-Gebiet stammten. Bei näherer Befragung der Nierensteinkranken stellte sich heraus, daß 83 % dieser Patienten europäischen Ursprungs waren.

Unter 14 Patienten mit idiopathischem Harnsäuresteinleiden konnten MELICK u. HENNEMAN (USA; 1958; 89) 11 Italiener und 2 Juden finden. In einer 1962 erschienenen Publikation von HENNEMAN et al. (55) wird berichtet, daß die Hälfte von 67 amerikanischen Harnsäuresteinpatienten Italiener und Juden waren. BADENOCH (10) zählt 6 Juden und 1 Italiener unter 21 Harnsäuresteinpatienten in England. In der Diskussion zur Ätiologie hält er aber einen rassischen Ursprung für unwahrscheinlich.

Eine interessante Beobachtung zu diesem Thema ist in einem Bericht von ECKSTEIN (34) aus der Türkei enthalten. Er beschreibt ein hohes Vorkommen von Nieren- und Uretersteinen aus Harnsäure bei türkischen Kindern. Nach Ansicht des Autors ist die Ursache dieses Harnsäuresteinleidens der oberen Harnwege in einer Proteinmangelernährung zu suchen. ATSMON et al. (7) halten diese Erklärung für fraglich, nachdem in anderen Teilen der Welt mit ebenfalls proteinarmer Ernährung Blasensteine aus Harnsäure die Regel und Harnsäuresteine der oberen Harnwege die Ausnahme darstellen.

In diesem Zusammenhang sind die anthropologischen Merkmale bei Nierensteinkranken erwähnenswert, wie sie KRIZEK (77) erforscht hat. Bei Männern im Alter von 31 bis 40 und 41 bis 50 Jahren war die relative Häufigkeit der Fettsüchtigen in der Gruppe der Harnsäuresteinpatienten mehr als zweimal so groß wie bei Patienten mit Oxalatsteinen. Die Körperbeschaffenheit und die Beziehung zur allgemeinen Nierensteinkrankheit wurde bei über 2500 Patienten mit Urolithiasis untersucht.

DUNN u. BROOKS (33) wiesen ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Fettsucht und erhöhtem Serumharnsäurespiegel nach.

Die Beziehung zwischen den Lithiasisgruppen und der Augenfarbe wurde untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß bei

den Patienten mit Harnsäuresteinen (14,8 %) die blaue Augenfarbe überwog, während bei den Oxalatsteinträgern (21,3 %) die braune Augenfarbe vorherrschte (KRIZEK 77).

GRÜNINGER (46) machte Beobachtungen über die konstitutionsmäßige Typenzugehörigkeit von 300 Urolithiasispatienten. Er fand als Ergebnis, daß der pyknomorphe Habitus bei beiden Geschlechtern bevorzugt vom Harnsteinleiden betroffen wird.

JUNG (62) charakterisiert den Prototyp des Harnsäuresteinträgers folgendermaßen: von gedrungener Gestalt mit gut ausgebildetem Fettpolster, blauäugig, bei heller Haartönung und rosiger bis roter Gesichtsfarbe.

VII Die Harnsäuresteine in der medizinischen Begutachtung
(SCHULTHEIS 129)

In der medizinischen Begutachtung wird zwischen einem aseptischen und septischen Nierensteinleiden unterschieden. In die Gruppe der septischen Nierensteine werden vorwiegend die Phosphatsteine eingereiht. ATSMON et al. (7) bestätigen diese Einteilung, denn sie fanden bei Phosphatsteinträgern den höchsten Prozentsatz (82 %) von zugleich bestehenden Harnwegsinfektionen.

Bei den aseptischen Nierensteinen wurde eine Unterteilung in anorganische und organische für zweckmässig gehalten. Die anorganischen Steine sind alle aseptischen Konkremente, die Calcium enthalten, die organischen Steine enthalten dieses Element nicht. Zu letzterer Gruppe werden die Harnsäuresteine gerechnet.

Die medizinische Begutachtung des aseptischen Harnsteinleidens geht davon aus, daß dieses primäre Nierensteinleiden sich nur bei anlagebedingten Stoffwechselstörungen ausbildet. Bei der Begutachtung der Zusammenhangsfragen über aseptische Harnsteinbildung sollte der Gutachter stets berücksichtigen, daß der aseptische Harnstein vorwiegend auf körpereigene Faktoren des Stoffwechsels zurückzuführen ist. Anlagebedingte Anomalien des Stoffwechsels können wirksam werden, angeborene Besonderheiten des Nierenparenchyms und seiner Funktionen können vorliegen.

Festzuhalten ist also, daß in der Regel eine aseptische Harnsteinbildung durch äußere Einflüsse allein nicht hervorgerufen wird. Eine Steinbildung auf konstitutioneller Anlage kann jedoch durch weitere äußere Faktoren begünstigt werden.

Als Beispiel wird die Begutachtung eines Harnsäuresteinpatienten auszugsweise angeführt: "Ein 43-jähriger Mann hatte sich in russischer Kriegsgefangenschaft eine schwere Nierenent-

zündung zugezogen. Er wurde mit hochgradigem Eiweißmangel-schaden in die Heimat entlassen. Im weiteren Verlauf stellte man wiederholt Eiweiß und Leukocyten im Harn fest. Ein im Alter von 51 Jahren abgegangenes Konkrement war ein Harnsäurestein. Mit 58 Jahren verstarb der Patient an septischer Urämie."

Die Gutachter waren der Ansicht, daß ein bestehendes aseptisches Harnsteinleiden (in diesem Falle ein Harnsäuresteinleiden) richtunggebend verschlimmert wurde durch die Harninfektion, die infolge von Durchnässung, Durchkältung und Mangelernährung aufgetreten ist. Wenn schon vor dem Ereignis der Harninfektion ein aseptisches Harnsteinleiden besteht, wird dieses erheblich verschlimmert, denn die aseptisch gebildeten Harnsteine werden mit sekundären entzündlichen Ablagerungen versehen, wachsen dadurch schneller und werden am Abgang gehindert.

Harnsteinbildende Erkrankungen, wie zum Beispiel eine Hyperuricämie, sollten im Zusammenhang erkannt und beurteilt werden. Wesentlicher für die Begutachtung sind jedoch die klinischen Daten der aseptischen Harnsteinerkrankung. Im Mittelpunkt des Gutachtens steht daher der Harnstein, seine Lage, Art, Größe, Form, seine Beweglichkeit und Verweildauer in den Harnwegen, die konsekutiven oder vorbestehenden anatomischen oder funktionellen Veränderungen an den Harnwegen. Dies alles sind wichtige Tatsachen, auf welche das Gutachten fußen sollte.

VIII Die Behandlung und Verhütung von Harnsäuresteinen

1) Zitronenkur nach BIBUS

Zur Verhütung und zur Auflösung von Harnsäuresteinen in vivo verwendet BIBUS (14, 15) seit Jahren eine Trinkkur mit Zitronensaft. Täglich sollte der Saft von 2 bis 3 Zitronen getrunken werden.

1963 berichtete BIBUS (14) von 20 Patienten mit nicht abgangsfähigen, röntgenologisch nicht schattengebenden (Harnsäuresteine) Steinen, bei denen durch konsequente Durchführung der Zitronenkur eine Operation vermieden werden konnte. Nach Abschluß der Kur konnte in jedem Fall der röntgenologische Beweis erbracht werden, daß die Nierensteine verschwunden waren. In einer 1965 erschienenen Veröffentlichung berichtete BIBUS (15) ausführlich (anhand von Krankenberichten und Röntgenbildern) über weitere derartige Fälle, ohne daß jedoch konkrete statistische Angaben gemacht wurden. In einem Fall konnte der Erfolg einer Zitronenkur jedoch autoptisch festgestellt werden. Ein zu Beginn der Behandlung festgestellter Nierenbeckenausgußstein war bei der Autopsie nicht mehr vorhanden.

Der therapeutische Angriffspunkt der Zitronenkur ist heute noch unklar. BIBUS (15) meint, daß weder eine mögliche alkalisierende Wirkung noch der Kaliumgehalt der Zitrone allein ausreichen, um den Erfolg zu erklären. Auch scheine es sich nicht um eine Funktion der Zitronensäure oder des Vitamin C zu handeln. Eine eindeutige Erklärung für den Erfolg der Zitronenkur bei der Harnsäuresteinbehandlung gibt es heute noch nicht.

Auch KOLLWITZ (72) hat sich mit dem unklaren Wirkungsmechanismus dieser Zitronenkur befaßt. Er hält eine pH-Beeinflussung des Harnes ebenfalls für nicht gegeben. Ihm war jedoch eine überschießende Kaliumausscheidung nach Zitronen-

saftgaben aufgefallen. Dies könnte die kaliopenische Funktionsstörung der Tubuluszelle, wie sie bei manchen Harnsäuresteinpatienten vorliegt, beeinflussen (siehe Punkt V 6)B).

2) Alkalisierung des Urins mit EISENBERG'scher Lösung

In Punkt V 5) wurde die Beziehung zwischen erhöhter H-Ionenkonzentration im Harn und der Harnsäuresteinbildung dargelegt. Weiterhin wurde berichtet (Punkt IV 3)C), daß die Löslichkeit der Harnsäure in saurem Urin stark abnimmt und damit ein niedriger Urin-pH zur Harnsäuresteinbildung Anlaß geben kann. Aus diesem Grunde wurde nach Möglichkeiten zur Alkalisierung des Urins geforscht. Früher verwandte man zur Alkalisierung des Urins das Präparat Uricedin (es enthält Zitronensäure, Weinsäure, Natriumkarbonat, Natriumsulfat, Kaliumnatriumtartrat). Nach Ansicht von MAY (87) konnten Harnsäuresteinpatienten durch die Einnahme von Uricedin verbunden mit entsprechender Diät rezidivfrei gehalten werden. Jedoch hat MAY mit dieser Therapie nie eine Steinauflösung beobachten können.

EISENBERG, CONNOR und HOWARD (36) haben eine Lösung angegeben, die bei kaum nachweisbaren Nebenwirkungen und guter Verträglichkeit zur Alkalisierung des Urins verwendet werden kann:

Rp. acidi citrici	40,00
natrii citrici	60,00
kalii citrici	66,00
extract. aurantii	6,00
syrop. simpl. ad	600,00
täglich viermal ein Eßlöffel	

KOLJWITZ (73) konnte durch Gaben von EISENBERG'scher Lösung über 6 Monate lang bei 11 Harnsäuresteinpatienten in 6 Fällen eine Auflösung der Steine erzielen.

Bei ATSMON et al. (7) wurden die Harnsäuresteinpatienten angewiesen, dreimal einen Eßlöffel dieser Lösung einzunehmen. Diese Menge habe in den meisten Fällen ausgereicht, um einen Urin mit pH 6,5 bis 7,0 zu produzieren. Von 118 Harnsäuresteinpatienten, die EISENBERG'sche Lösung ständig einnahmen, waren 96,4 % innerhalb eines Zeitraumes von 2,2 Jahren ohne Rezidive.

Andererseits bekamen 88,7 % von den 30 Harnsäuresteinpatienten, die die Behandlung unterbrachen, durchschnittlich innerhalb eines Zeitraumes von 2,8 Jahren ein Harnsäuresteinrezidiv. Es waren keine Unterschiede im Behandlungsergebnis von Patienten mit reinen oder gemischten Steinen oder von Harnsäuresteinpatienten mit oder ohne Gicht festzustellen.

Bei 15 Patienten konnten ATSMON et al. (7) durch diese Alkalisierung des Urins und durch hohe Flüssigkeitszufuhr eine vollkommene Steinauflösung erzielen; während bei weiteren 12 Patienten eine teilweise Auflösung gelang.

3) Weitere Maßnahmen zur Behandlung und zur Verhütung von Harnsäuresteinen

A Erhöhte Flüssigkeitszufuhr

Bei gesunden Nieren bewirkt die erhöhte Flüssigkeitszufuhr eine Verdünnung des Harnes und damit auch eine Verminderung der Harnsäurekonzentration im Urin. Diese Behandlung ist natürlich nicht spezifisch für Harnsäuresteine und wird auch bei anderen Nierensteinen angewandt.

DULCE (31) fordert eine gezielte Wahl der Getränke. Reines Verdünnen des Harnes führe nicht nur zur Verdünnung der steinbildenden Ionen sondern auch zur Verdünnung der kristalloiden Lösungsvermittler. Eine Trinkkur soll nicht eine Entmineralisierung bewirken, denn die Harnsteine selbst führen ebenfalls zu einem Mineralentzug; deshalb sollten Mineralwässer verordnet werden. Die erhöhte Flüssigkeitszufuhr wirkt durch die Verdünnung des Harnes einer Übersättigung entgegen, zum anderen werden Mikrosteine durch den beschleunigten Harnstrom rechtzeitig herausgespült.

Trinkkuren sollten nicht zu einer sinnlosen Verdünnung des Harnes führen, sondern der Patient soll angewiesen werden, eine Konzentrierung des Urins (vor allem nachts, bei schwerer körperlicher Arbeit, bei großer Hitze) zu vermeiden. Mit einem Urinvolumen von 1,5 bis 2,0 l über 24 Stunden verteilt wird im allgemeinen dieser gewünschte Effekt erzielt.

B Die Ernährung bei Neigung zur Harnsäuresteinbildung

Es ist nachgewiesen worden, daß eine purinarmer Ernährung eine Abnahme der täglichen Harnsäureausscheidung von 200 bis 300 mg bewirkt (ATSMON et al. 7). Nach BOGASH u. DOWBEN (zitiert nach ATSMON et al. 7) soll eine proteinarme Ernährung die tägliche Harnsäureausscheidung ebenfalls verringern, und zwar um annähernd 250 mg.

Daher fordert COTTE (25) bei allen Harnsäuresteinpatienten mit oder ohne Gicht eine purin- und proteinarme Ernährung.

MAY (87), SCHMIDT u. PLANZ (128), SARRE (130) und ORZECOWSKI (131) empfehlen den Harnsäuresteinpatienten eine strenge Diät, wobei diese nicht nur purinarm sondern auch eiweißarm bzw. eiweißfrei sein sollte. Alkohol ist diesen Patienten zu verbieten (87).

ORZECOWSKI (131) wies auf die Bedeutung der Eiweißernährung hinsichtlich des Urin-pHs hin. Es ist nämlich bekannt, daß bei der Eiweißernährung zusätzlich saure Valenzen im Körper erzeugt werden, wodurch der Harn sauer wird.

C Die Auflösung von Nierensteinen durch Dauerspülung der Harnwege

Ein neuer Weg zur medikamentösen Behandlung der Harnsteine ist die Auflösung der Steine im Körper selbst. Die Chemo-lyse wird seit 4 Jahren von TIMMERMANN und seinen Mitarbeitern (117, 118) klinisch durchgeführt. Bisher konnten 95 Patienten von Nierensteinen befreit werden. In den Veröffentlichungen sind aber weder Angaben über die Erfolgsquote dieser Therapiemethode noch Angaben über die mögliche prozentuale Beteiligung von Harnsäuresteinen vorzufinden. Eine gewisse Bedeutung scheint dieses Verfahren bei Steinpatienten zu haben, die aus irgendeinem Grunde nicht operationsfähig

sind. Im Prinzip ist diese Methode eine Nierenbeckendauer-spülung.

Als Lösungsmittel für harnsaure Salze wird die Spüllösung P 30 verwendet, die ein gepuffertes Tetralithiumsalz ist (111). In einer späteren Veröffentlichung gibt TIMMERMANN (117, 118) zur Besspülung von Harnsäuresteinen folgendes Lösungsmittel an: eine 5 %ige Lösung von Lithium 3,4-Äthylendiamintetraessigsäure mit 1 % Triäthanolamin von pH 8,6. Nach dem Autoklavieren wird noch 0,02 % Chloramphenicol zugesetzt.

KOLLWITZ (73) hält die Nierenbeckenspülung mit Lithiumsalzen zur Auflösung von Harnsäuresteinen für bedenklich, da Tierversuche zeigten, daß diese durch die Nierenbeckenschleimhaut resorbiert werden und im Organismus kummulieren. Er hält die Erfolge von TIMMERMANN für fraglich. KOLLWITZ bringt zur Diskussion, ob die Auflösungserfolge nicht eher dem pH-Effekt der Puffersubstanz als einer Lithiumwirkung zuzuschreiben sind.

D Operative Maßnahmen bei Harnsäuresteinen

Die bei anderen Steingruppen häufig erfolgreiche operative Therapie ist beim Harnsäurestein nur dann sinnvoll, wenn dabei gleichzeitig wesentliche andere, für die Steinbildung mitbestimmende Faktoren (Abflußstörungen, Stenosen, Hydro-nephrosen) beseitigt werden.

Die operative Entfernung des Steines ist wegen der hohen Rezidivquote der Harnsäuresteine nur in diesen bestimmten Fällen in Betracht zu ziehen. Manche Autoren meinen, sogar, daß "das Rezidiv schon da ist, bevor die Operationswunde verheilt ist" (SCHMIDT u. PLANZ 128). Im Krankengut der Urologischen Universitätsklinik Homburg/Saar traten bis 1964 bei jedem zweiten der Harnsäuresteinträger Rezidive auf (128).

Zum Schluß der Arbeit möchte ich
Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. E. Matouschek
für die Mühe bei der Korrektur der
Arbeit danken.

Mein Dank gilt auch dem Coreferenten
der Arbeit, Herrn Prof. Dr. F. May.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ABOULKER, P.
 THOMAS, J.
 TAUREG, P.
 STEG, A. Dissolution des calculs pyélo-caliciels et urétéraux d'acid urique. Nos résultats actuels. J. Urol. Néphrol., 68: 224, 1962
- 2 ALKEN, C.E. Pathogenese und konservative Behandlung der Nephrolithiasis. Klin.Med. (Wien), 18: 230, 1963
- 3 ALKEN, C.E.
 HERMANN, G. Untersuchungen über die Urolithiasis unter besonderer Berücksichtigung der Bevölkerungsstatistik. Urol. Internat., 4: 335, 1957
- 4 ARMSTRONG, W.A.
 GREENE, L.F. Uric acid calculi with particular reference to determinations of uric acid content of blood. J. Urol. (Baltimore), 70: 545, 1953
- 5 ARONOFF, A.
 BARKUM, H. Hyperuricemia and acute gouty arthritis precipitated by Thiazide-derivates. Canad. Med. Ass., 84: 1181, 1961
- 6 ASCOLI, R. Harnkolloide und -kristalloide als Lösungsvermittler der Harnsäure. Biochem. Zschr., 200: 95, 1928
- 7 ATSMON, A.
 DE VRIES, A.
 FRANK, M. Uric acid lithiasis. Elsevier Publishing Company Amsterdam, London, New York, 1963
- 8 ATSMON, A.
 DE VRIES, A.
 LAZEBNIK, J.
 SALINGER, H. Dissolution of renal uric acid stones by oral alkalinization and large fluid intake in a patient suffering from gout. Am. J. of Med., 27: 167, 1959
- 9 ATSMON, A.
 FRANK, M.
 LAZEBNIK, J.
 KOCHWA, S.
 DE VRIES, A. Uric acid stones: A study of 58 patients J. of Urol., 84: 167, 1960
- 10 BADENOCH, A.W. Uric acid stone formation. Brit. J. Urol., 32: 374, 1960
- 11 BENEDICT, J.D.
 YÜ, T.F.
 BIEN, E.J.
 GUTMAN, A.B.
 STETTEN DEWITT JR. A further study of the utilisation of dietary glycine nitrogen for uric acid synthesis in gout. J. clin. Invest., 32: 775, 1953

- 12 BERLINER, R.W.
HILTON, J.G.
YÜ, F.T.
KENNEDY, T.J., jr. The renal mechanism of urate excretion in man.
J. clin. Invest., 29: 396 - 401, 1950
- 13 BIBUS, B. Die beiderseitige Nierensteinkrankheit.
Maudrich, Wien, 1948
- 14 BIBUS, B. Diagnose und Behandlung der Uratsteine des oberen Harntraktes.
Med. Welt, 629 - 635, 1963
- 15 BIBUS, B. Die konservative Therapie der Harnsäuresteine.
Verh. Ber. d. deutsch. Ges. f. Urol., Wien, 1963, Springer-Verlag 1965
- 16 BILTZ, H.
HERRMANN, L. Acidität der Wasserstoffatome an der Harnsäure.
Ber. deutsch. Chem. Ges., 54: 1676, 1921
- 17 BISHOP, CH.
TALBOTT, J.H. Uric acid: Its role in biological processes and the influence upon it on physiological, pathological and pharmacological agents.
Pharmacol. Review, 5: 231, 1953
- 18 BOSHAMER, K. Morphologie und Genese der Harnsteine, in Handbuch der Urologie, X. Die Steinerkrankungen, Springer-Verlag, 1961
- 19 BOYCE, W.H.
KING, J.St. jr. Present concepts concerning the origin of matrix and stones.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 104: 563, 1963
- 20 BRØCHNER-MORTENSEN, K. 100 gouty patients.
acta med. scand., 106: 81, 1941
- 21 BROSING, W.
KLOSTERHALFEN, H.
KAUFMAN, H. Zum Problem der Steinauflösung.
Zschr. Urol., 54: 245, 1961
- 22 BROSING, W.
KOLLWITZ, A.A. Die medikamentöse Behandlung von Urolithiasis.
Urologe, 1: 223, 1962
- 23 BUTT, A.J.
HAUSER, E.A. Urinary colloids in the prevention of kidney stone formation.
New Engl. J. of Med., 246: 604, 1952
- 24 BUZARD, J.
BISHOP, CH.
TALBOTT, J.H. Recovery in humans of intravenously injected uric acid.
J. biol. Chem., 196: 179, 1952
- 25 COTTE, J. Le syndrome biochimique des lithiases urinaires. In Handbuch der Urologie, X. Die Steinerkrankungen, Seite 410, Springer-Verlag, 1961

- 26 COTTET, J. Age, sexe et lithiase urinaires.
Cah. Coll. Méd. Hôp., Paris, 4: 389, 1963
- 27 COTTET, J. Comment traiter la goutte quand elle
VITTU, CH. est compliquée de lithiase?
In Actualités Néphrologiques de l'
Hôpital Necker, Flammarion, Paris, 1961
- 28 DECKER, J.L. Hyperuricemia in male Filipino population.
LANE, J.J. Arthr. and Rheum., 5: 114, 1962
REYNOLDS, W.E.
- 29 DE VRIES, A. Inherited uric acid lithiasis.
FRANK, M. Am. J. Med., 33: 880, 1962
ATSMON, A.
- 30 DIXON, A.St.J. Familial hyperuricemic nephropathy.
Proc. Royal Soc. of Med., 44: 967, 1960
- 31 DULCE, H.J. Biochemie der Harnsteinbildung.
Urol. int. (Basel), 7: 137, 1958
- 32 DUNCAN, H. Gout, familial hyperuricemia, and renal
DIXON, A.St.J. disease.
Quart. J. Med., 29: 127, 1960
- 33 DUNN, J. Social class gradient of serum uric
BROOKS, G.W. acid levels in males.
J. Am. Med. Ass., 285: 431, 1963
- 34 ECKSTEIN, H.B. Endemic urinary lithiasis in Turkish
children.
Arch. Dis. Childh., 36: 137, 1961
- 35 EISEN, H.Z. Uric acid metabolism in psoriasis.
SEEGMILLER, J.E. J. clin. Invest., 40: 1486, 1961
- 36 EISENBERG, H. A useful agent for oral alkali therapy.
CONNOR, T.B. J. clin. Endocr., 15: 503, 1955
HCWARD, J.E.
- 37 ELLIOT, J.S. Urinary pH.
SHARP, R.F. J. Urol., 8: 339, 1959
LEWIS, L.
- 38 FLEISCH, H. Conceptions physiopathologiques
actuelles de la lithiase urinaire.
Schweiz. Med. Wschr., 92: 1197, 1962
- 39 FRANK, M. Nephrolithiasis in Israel.
ATSMON, A. Proc. Beilinson Hosp., 10: 1, 1961
YELLIN, G.
LAZEBNIK, J.
DE VRIES, A.

- 40 FRANK, M.
DE VRIES, A.
ATSMON, A.
KOCHWA, S. Urinary pH, ammonia and calcium excretion in renal uric acid stone patients.
Israel Med. J., 19: 299, 1960
- 41 GASSER, G.
BRAUNER, K.
PREISINGER, A. Das Harnsteinproblem I.
Z. Urol., 49: 148, 1956
- 42 GEIGY, I.R. Documenta Geigy.
Wissenschaftl. Tabellen, 6. Aufl., 1960
- 43 GLOGGER, W. Dissertation aus der Urol. Klinik der Univ. München (im Druck)
- 44 GÖTZE, A. Die Urolithiasis im Krankengut einer allgemein chirurgischen Abteilung.
Dtsch. Med. Wschr., 88: 2143, 1963
- 45 GOLDSMITH, L.J. Atypical gout and hyperuricemia.
Medical Times; 87: 177, 1959
- 46 GRÖNINGER, K.H. Urolithiasis und Konstitution.
Z. Urol., 55: 129, 1962
- 47 GUTMAN, A.B. A view of gout as inborn error of metabolism.
Am. J. Med., 29: 545, 1960
- 48 GUTMAN, A.B.
YÜ, T.F. Abnormality of glutamine metabolism in primary gout.
Am. J. Med., 35: 820, 1963
- 49 GUTMAN, A.B.
YÜ, T.F.
ADLER, M.
JAVITT, N.B. Intramolecular distribution of uric acid-N¹⁵ after administration of glycine-N¹⁵ and ammonium-N¹⁵ chloride to gouty and non-gouty subjects.
J. clin. Invest., 41: 623, 1962
- 50 HAMMARSTEN, G. Die Löslichkeit von Harnsäure und primären Uraten in Wasser und Salzlösungen bei 37°, mit besonderer Berücksichtigung der Bildung von Ablagerungen in den Harnwegen.
C.r.Trav.Lab. Carlsberg, 19: 1, 1932
- 51 HAMMARSTEN, G. Harnsäuresteine und Harn-pH.
C.r.Trav.Lab. Carlsberg, Ser. chim., 22: 193, 1938
- 52 HARBERS, E. Die Nucleinsäuren.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1964
- 53 HENNEMAN, P.H.
BECKER, A. Leukämiestudien II.
Z. ges. inn. Med., 3: 137, 1955

- 54 HENNEMAN, P.H.
WALLACH, S.
DEMPSEY, E.F. The renal defect responsible for uric acid stone formation.
J. of Clinic. Invest.; 37: 901, 1958
- 55 HENNEMAN, P.H.
WALLACH, S.
DEMPSEY, E.F. The metabolic defect responsible for uric acid stone formation.
J. clin. Invest., 41: 537, 1962
- 56 HILTON, J.G.
GOODBODY, M.F. Jr.
KRUESI, O.R. The effect of prolonged administration of ammonium chloride on the blood acid-base equilibrium of geriatric subjects.
J. Am. Geriat. Soc., 3: 697, 1955
- 57 HOLLEMANN
WIBERG Lehrbuch der organischen Chemie, 17. - 41. Aufl.
Walter de Gruyter-Verlag, Berlin, 1961
- 58 HOLLEMANN
WIBERG Lehrbuch der anorganischen Chemie. Walter de Gruyter-Verlag, Berlin, 1964
- 59 HOWELL, R.R.
SEEGMILLER, J.E. Uricolysis by human leukocytes. Nature (London), 196: 482, 1962
- 60 HUGHES, J.
COPPRIDGE, W.M.
ROBERTS, L.C.
MANN, V.J. Oxalate urinary tract stones. Jama., 172: 74, 1960
- 61 JESSERER, H. Internistisch-urologische Aspekte der Gicht.
Verh. Ber. dtsh. Ges. f. Urol., Wien, 1963, Springer-Verlag 1965
- 62 JUNG, H.P. Klinik der Harnsäuresteine.
Verh. Ber. dtsh. Ges. f. Urol., Wien, 1963, Springer-Verlag 1965
- 63 JUNG, A.
LEUTHARDT, F. Über den Einfluß der Pufferungskapazität auf die Löslichkeit der Harnsäure. Dtsch. Med. Wschr., 52: 1985, 1926
- 64 KANITZ, A. Die Bedeutung der zweiten Dissoziationskonstante der Harnsäure für die Gleichgewichte der Monouratlösungen. Z. physiol. Chem., 116: 96, 1921
- 65 KEUTEL, H.J. Untersuchungen der Harnkolloide bei der schwarzen Rasse.
Verh. Ber. dtsh. Ges. f. Urol., 1962
- 66 KITTREDGE, W.E.
DOWNS, R. The role of gout in the formation of urinary calculi.
J. Urol., 67: 841, 1952

- 67 KITTREDGE, W.E.
WEISS, T.E. Uric acid metabolism in relations to renal calculi.
In A. Butt: Etiological factors in renal lithiasis, S. 110, Springfield 1956
- 68 KÖNIG, E.
ZÖLLNER, N. Sekundäre Gicht bei Osteomyelosklerose und bei Polycythaemia vera.
Med. Klin., 57: 1741, 1962
- 69 KOHLER, F.P. Asymptomatic upper urinary tract lithiasis in flying personal.
J. Urol., 84: 370, 1961
- 70 KOHLER, R. Das chemische Gleichgewicht im menschlichen Harn.
Ergebn. inn. Med., 17: 473, 1919
- 71 KOLLWITZ, A.A. Fällungsmodell zur Harnsteinpathogenese.
Verh. Ber. dtsh. Ges. f. Urol., Wien, 1963, Springer-Verlag 1965
- 72 KOLLWITZ, A.A. Diskussionsbeitrag Seite 60 in Verh. Ber. dtsh. Ges. f. Urol., Wien, 1963, Springer-Verlag 1965
- 73 KOLLWITZ, A.A. Auflösung der Harnsäuresteine der Niere durch orale Alkalisierung.
Der Urologe, 3: 197, 1964
- 74 KOLLWITZ, A.A. Untersuchungen zur Entstehung und Behandlung der Harnsäuresteine.
Habil. Schrift d. Med. Fakult. d. FU Berlin, 1964
- 75 KRETSCHMER, H.L. Xanthin calculi: Report of a case and a review of the literature.
J. Urol., 38: 183, 1937
- 76 KRITZLER, R.A. Anuria complicating the treatment of Leukemia.
Am. J. Med., 25: 532, 1958
- 77 KRIZEK, V. Anthropologische Merkmale und Nierensteinkrankheit.
Dtsch. Med. Zschr., 17: 133, 1957
- 78 KUSCHINSKY, G.
LÜLLMANN, H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1964
- 79 LAGERGREN, C. Biophysical investigations of urinary calculi.
Acta radiol. Suppl., 133: 1, 1956
- 80 LAZEBNIK, J.
KIMCHI, D. The surgical results in 463 cases of lithiasis.
Dapim Refuim, 17: 489, 1958

- 81 LEUTHARDT, F. Lehrbuch der physiologischen Chemie,
14. Aufl.
Walter de Gruyter-Verlag, Berlin 1959
- 82 LICHTWITZ, L. Prinzipien der Konkrementbildung
(Bildung der Gallensteine und Harn-
steine).
In Bethes Handb. d. norm. u. pathol.
Physiologie. Springer-Verlag, Berlin,
1929, Band 4
- 83 LOEPER, M.
COTTET, J. Traitement des Lithiases Rénales.
Paris: G. Doin & Cie., 1955
- 84 LONGER, F.W.
ZINSSER, H.H. Effectiveness of anabolic agents in
patients who form uric acid stones.
J. Urol. Balt., 84: 766, 1960
- 85 MARRA, N. Litiasi uriatica in corso di leucemie
croniche.
Veröffentlichung des: Ospedale Civile
"Umberto I" di Ancona
- 86 MATES, J.
KRIZEK, V. Die Steinkrankheit im Lichte von
3340 beobachteten Fällen.
Z. Urol., 48: 478, 1955
- 87 MAY, F. Steinerkrankungen der Harnwege und
Behandlung.
Dtsch. Med. J., 9 - 12: 310, 1953
- 88 MEDES, G. Solubility of calcium oxalate and
uric acid in solutions of urea.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med.,
30: 281, 1933
- 89 MELICK, R.A.
HENNEMAN, P.H. Clinical and laboratory studies of
207 consecutive patients in a kidney-
stone clinic.
New Engl. J. Med., 259: 307, 1958
- 90 MERCK, E. Medizinisch chemische Untersuchungs-
methoden, 10. Aufl., 1962.
Verlag Chemie GmbH., Weinheim (Bergstr.)
- 91 MEYER, J. Über die Ausfällung von Sedimenten und
die Bildung von Konkrementen in den
Harnwegen.
Z. Klin. Med., 111: 613, 1929
- 92 NAKANO, H. Beiträge zur Kenntnis der in den Harn-
steinen enthaltenen Substanzen.
J. Biochem. (Tokyo), 2: 437, 1922/1923

- 93 NETTER, H. Über die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure und Urate. In Theoretische Biochemie: Physikalisch chemische Grundlagen der Lebensvorgänge Springer-Verlag, 1959
- 94 NICHOLAS, H.O. Urinary calculi. Clin. Chem., 7: 175, 1961
- 95 NUGENT, C.A. Renal excretion of urate in patients with gout. MAC DIARMIDE, W.D. Arch. intern. Med., 113: 115, 1964 TYLER, F.H.
- 96 PEPER, R. Nierensteinbehandlung. Z. Urol., 53: 593, 1960
- 97 NUGENT, C.A. The renal excretion of uric acid in TYLER, F.H. patients with gout and in non-gouty subjects. J. clin. Invest., 38: 1890, 1959
- 98 PIERACH, A. Zschr. für Urologie. Sonderheft 1950, Seite 135
- 99 PRIEN, E.L. Studies in urolithiasis: II. Relations- ship between pathogenesis, structure and composition of calculi. J. Urol. Balt., 61: 821, 1949
- 100 PRIEN, E.L. Studies in urolithiasis: III. Physico- chemical principles in stone formation and prevention. J. Urol., 73: 627, 1955
- 101 PRIEN, E.L. Crystallographic analysis of urinary calculi. A 23-year study. J. Urol. Balt., 89: 917, 1963
- 102 PRIEN, E.L. Studies in urolithiasis: I. The compo- FRONDEL, C. sition of urinary calculi. J. Urol. Balt., 57: 949, 1947
- 103 REISERT, P.M. In Heilmeyer's Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie, 10. Aufl. G. Fischer, Stuttgart, 1960, S. 432
- 104 ROSENTHAL, G. The chemical composition of urinary LAUNER, J. calculi. J. Med. Ass. Israel, 56: 109, 1959
- 105 RUIZ MORENO, M.A. Gotte et lithiase urique. Société Médicale des Hôspitaux de Paris, Jan. 1959, S. 161
- 106 RUSSELL, E.A. Uric acid calculi. J. Urol., 78: 314, 1957

- 107 STAENMLER, M. Die Entstehung von Nierensteinen in morphologischer Sicht.
Med. Klin., 9: 343, 1959
- 108 SALLINEN, A. Über den Harnsäurestoffwechsel und seine Beziehungen zur Entstehung von Nierensteinen.
Med. Klin., 48: 317, 1959
- 109 SALLINEN, A. Some aspects of urolithiasis in Finland.
Acta chir. scandinav., 118: 479, 1959/60
- 110 SCHMIDT, A.W.
PLANZ, K. Prophylaxe und konservative Therapie der Uratsteindiathese.
Der Urologe, 4: 156, 1965
- 111 SENGBUSCH, R.v.
SÜCKER, J.
TIMMERMANN, A. Neue Ergebnisse zur Klinik und Technik der chemischen Nierensteinauflösung beim Menschen.
Münchn. Med. Wschr., 204: 797, 1962
- 112 SØRENSEN, L.B. Degradation of uric acid in man.
Metabolism, 8: 687, 1959
- 113 SØRENSEN, L.B. The elimination of uric acid in man.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 12 Suppl. 54: 1, 1960
- 114 STEUERMANN, N.
FARIAS, A.H. Hyperuricemia in Filipinos Hawaii.
Med. J., 20: 151, 1960
- 115 TALBOTT, J.H. Gout.
Grune and Stratton, New York and London, 1957
- 116 THANNHAUSER, S.J. Über die Pathogenese der Gicht.
Dtsch. Med. Wschr., 14: 492, 1956
- 117 TIMMERMANN, A. Nierensteinchemolyse, ein Beitrag zur Therapie des Steinleidens.
Münchn. Med. Wschr., 105: 672, 1963
- 118 TIMMERMANN, A. Die Grundlagen der klinischen Nierensteinchemolyse.
Der Urologe, 32: 243, 1963
- 119 VIOLE, P.L. De la lithiase urique à la goutte.
Rein. et Foie, Maladies de la Nutrition,
- 120 VISCHER, A. Ein Beitrag zur Frage der Zunahme der Harnsteine.
Schweiz. Med. Wschr., 52: 1205, 1932
- 121 WISE, R.O.
KARK, A.E. Urinary calculi and serum calcium-levels in Africans and Indians.
S.A. Tydskrif vir Geneeskunde,
Med. J., Jan. 1961, S. 47

- 122 WYNGAARDEN, J.O.
JONES, O.W. The pathogenesis of gout.
Med. Clin. N. Am., 45: 1241, 1961
- 123 YÜ, T.F.
BERGER, L.
GUTMAN, A.B. Renal function in gout. II. Effect
of uric acid loading on renal
excretion of uric acid.
Am. J. Med., 33: 829, 1962
- 124 ZÖLLNER, N. Gicht.
Der Internist, 7: 333, 1960
- 125 ZÖLLNER, N. Der Purinstoffwechsel und seine
Störungen.
Verh. Ber. dtsch. Ges. f. Urol.,
Wien, 1963, Springer-Verlag 1965
- 126 Firma Euston Road, London, N.W. 1
BURROUGHS Veröfentlichung dieser Firma,
WELLCOME & CO. die die Herstellerin des Präparates
"Allopurinol" ist
- 127 EBBINGHAUS, K.D. Die Behandlung hoher Harnleiter-
PRIEBER, S. steine.
Dtsch. med. Wschr., 85: 1045, 1960
- 128 SCHMIDT, A.W. Prophylaxe und konservative Thera-
PLANZ, K. pie der Uratsteindiathese.
Urologe; 4: 156, 1965
- 129 SCHULTHEIS, Th. Die urologische Begutachtung und
Dokumentation. Das urologische Zu-
sammenhangsgutachten.
Im Handbuch der Urologie, Band VII/2
von Alken, Dix, Weyrauch und Wild-
holz.
Springer-Verlag 1965
- 130 SARRE, H. Diät bei Erkrankungen der Niere und
Harnwege.
K. Thienemanns-Verlag, Stuttgart
- 131 ORZECOWSKI, G. Ernährung, Stoffwechsel und Konkre-
mentbildung.
Medizin u. Ernährung, 11: 277, 1965

L e b e n s l a u f

Am 17. März 1939 wurde ich, Walter Martin Schießler, als Sohn des Krankenpflegers Martin Schießler und seiner Ehefrau Therese, geb. Abenthum, in Weilheim/Oberbayern geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Weilheim trat ich in die Weilheimer Oberrealschule ein und bestand 1959 das Abitur.

Im Winter-Semester 1959/1960 begann ich an der Universität in München das Studium der Medizin. Nach 11 Semestern Medizin-Studium legte ich am 28. Juni 1965 das Staatsexamen ab.

Seitdem bin ich als Medizinalassistent tätig.

